TRATAT
DE
MEDICINĂ INTERNĂ

Sub. redacţia prof. dr. doc. **RADU PĂUN**

BOLI DE METABOLISM ȘI NUTRIȚIE

Coordonator: prof. dr. doc. **IULIAN MINCU**

EDITURA MEDICALĂ, BUCUREȘTI, 1986

AUTORI

BĂCANU S. GHEORGHE — Prof. dr., Șeful Catedrei de diabet, nutriție și boli metabolice, I.M.F. Timișoara.

BRUCKNER IOANA — Medic primar, asistent universitar, Clinica de diabet, nutriție și boli metabolice, I.M.F. București, Spit. Dr. I. Cantacuzino.

CHEȚA DAN MIRCEA — Doctor în medicină, asistent universitar, Clinica de diabet, nutriție și boli metabolice, I.M.F. București, Spit. Dr. I. Cantacuzino.

DUMITRESCU CONSTANTIN — Conferențiar universitar, Clinica de diabet, nutriție și boli metabolice, I.M.F., București, Spit. Dr. I. Cantacuzino.

HÂNCU NICOLAE — Doctor în medicină, asistent universitar, Clinica III medicală, I.M.F. Cluj-Napoca.

HORNEȚ NICOLAE — Doctor în medicină, medic primar, Policlinica nr. 10, București.

IONESCU CONSTANTIN-TÎRGOVIȘTE — Șef de lucrări, medic primar, Clinica de diabet, nutriție și boli metabolice, I.M.F. București, Spit. Dr. I. Cantacuzino.

LICHIARDOPOL RADU — Cercetător științific, Centrul de nutriție și boli metabolice, București.

LITARCZEK GEORGE — Prof. dr. doc., Șeful Catedrei de anestezie-reanimare, I.M.F. București, Spit. Fundeni.

MINCU IULIAN — Prof. dr. doc., Șeful Catedrei de diabet, nutriție și boli metabolice, I.M.F. București, Spit. Dr. I. Cantacuzino.

POPA ELENA — Doctor în medicină, asistent universitar, Clinica de diabet, nutriție și boli metabolice, I.M.F. București, Spit. Dr. I. Cantacuzino.

STĂNESCU JUSTIN — Asistent universitar, Clinica de diabet, nutriție și boli metabolice, I.M.F. București, Spit. Dr. I. Cantacuzino.

STOICA VICTOR — Doctor în medicină, medic primar, asistent universitar, Clinica medicală, I.M.F. Bucureşti, Spit. Dr. I. Cantacuzino.

STRĂCHINARIU RODICA — Doctor în medicină, medic specialist, Clinica de diabet, nutriţie şi boli metabolice, I.M.F. Bucureşti, Spit. Dr. I. Cantacuzino.

CUPRINS

Pag.

- Cuvînt înainte, I. Mincu . . . 11

CAPITOLUL I

- Introducere în fiziologia și patologia metabolismului intermediar, I. Mincu . . . 15
  - Metabolismul glucidelor . . . 15
    - Monozaharidele . . . 16
    - Oligozaharidele . . . 18
    - Polizaharidele . . . 18
    - Rolul glucidelor în organism . . . 23
    - Cantitatea de glucide din organism . . . 29
    - Repartiția glucozei în organism . . . 30
    - Bilanțul metabolic al hidraților de carbon . . . 35
    - Reglarea glicemiei . . . 49
  - Metabolismul proteinelor, C. Dumitrescu . . . 53
    - Digestia proteinelor . . . 54
    - Metabolizarea aminoacizilor . . . 57
    - Biosinteza proteinelor . . . 59
  - Metabolismul lipidelor, N. Hâncu . . . 62
    - Acizii grași și trigliceridele . . . 63
    - Colesterolul . . . 69
    - Structura și metabolismul lipoproteinelor . . . 73
    - Integrarea metabolismului lipidic și lipoproteic în cadrul funcției generale metabolice a organismului . . . 75
- Metabolismul apei și electroliților. Metabolismul mineral. Oligoelementele, C. Ionescu-Tîrgoviște . . . 77
  - Apa . . . 77
  - Sodiul . . . 92
  - Potasiul . . . 103
  - Magneziul . . . 115
  - Calciul . . . 123
  - Fosforul . . . 134
  - Fierul . . . 141
  - Oligoelementele . . . 146
- Implicații imunologice în bolile metabolice, D. Cheța . . . 158
  - Sistemul HLA și bolile metabolice . . . 158

Pag.
Mecanisme imunopatologice în bolile metabolice 160
Aspecte imunologice legate de tratamentul bolilor metabolice 163

CAPITOLUL II

Implicații cronobiologice în diabetul zaharat și nutriție, R. Lichiardopol 165
Bioritmurile insulinosecreției 165
Variația circadiană a toleranței la glucide 170
Implicații ale cronobiologiei în nutriție 172

CAPITOLUL III

Diabetul zaharat, I. Mincu 177
III. A. Bazele fiziologice ale secreției și acțiunii insulinei 177
Pancreasul endocrin 177
Anatomia pancreasului endocrin 177
Controlul neurologic al pancreasului endocrin 179
Insulina, proinsulina și peptidul C (biosinteză, stocaj, structură, secreție) . . 180
Insulina plasmatică. Principii de determinare. Forme de circulație. Factorii plasmatici „insulin-like". Degradarea insulinei 199
Antagoniștii nehormonali ai insulinei 210
Antagoniștii hormonali ai insulinei 212
Receptorii insulinici și acțiunea insulinei, I. Mincu, Rodica Străchinariu . . 222
Insulinorezistența, I. Mincu 229
III. B. Bazele etiopatogenetice. Clinică. Complicații 238
Generalități 238
Factorii genetici, imunologici și de mediu în etiopatogenia diabetului zaharat . 251
Genetica diabetului zaharat, I. Mincu, D. Cheța 251
Diabetul zaharat și imunitatea 260
Factorii de mediu, I. Mincu 269
Clasificarea diabetului zaharat 275
Perturbări ale metabolismului intermediar în diabetul zaharat 282
Insulina și metabolismul glucidic 282
Insulina și metabolismul proteic 287
Insulina și metabolismul lipidelor 288
Corpii cetonici 292
Explorarea metabolismului glucidic 298
Generalități privind clinica diabetului zaharat 308
Diabetul zaharat și sarcina 315
Influența sarcinii asupra diabetului zaharat 315
Influența diabetului zaharat asupra sarcinii 319
Influența diabetului zaharat matern asupra fătului 321
Particularități ale diabetului zaharat la tînăr, I. Mincu, C. Ionescu-Tîrgoviște 326
Definiție și clasificare 326
Frecvență 328
Debutul diabetului zaharat de tip I 329
Particularități clinice în raport cu vîrsta de debut sau cu mecanismul de apariție 331
Etiopatogenia diabetului de tip I 335
Morfopatologie. Leziunile histologice în diabetul de tip I 343
Diabetul de tip I și rezerva funcțională pancreatică 344
Criteriile de apreciere a controlului metabolic 350
Creșterea și dezvoltarea copilului diabetic 355
Diabetul instabil („Brittle diabetes") 358
Semnificația hipoglicemiilor insulinice la copilul diabetic 364
Prognosticul diabetului juvenil 368
Tratamentul diabetului de tip I 369

Pag.

- Problemele psihologice şi sociale ale copilului diabetic 378
- Educaţia copilului diabetic 380

Particularităţi ale diabetului zaharat la vîrstnic, N. Horneţ 386

Complicaţiile acute ale diabetului zaharat, I. Mincu 395

- Cetoacidozele diabetice 395
- Comele diabetice hiperosmolare fără cetoacidoză 413
- Acidoza lactică 422

Complicaţiile cronice ale diabetului zaharat, I. Mincu 431

- Macroangiopatia diabetică 431
- Microangiopatia diabetică 442
- Neuropatia diabetică, Gh. Băcanu 456

Modificări hormonale secundare în diabetul zaharat, R. Lichiardopol 465

- Hormonul de creştere 465
- Glucagonul 467
- Catecolaminele 468
- Hormonii tiroidieni 469

III. C. Profilaxie. Tratament, I. Mincu 472

Profilaxia diabetului zaharat 472

- Profilaxia primară a diabetului zaharat 472
- Profilaxia secundară a diabetului zaharat 474

Probleme psiho-sociale şi de conduită medicală în diabet, C. Ionescu-Tîrgovişte 475

Tratamentul diabetului zaharat, I. Mincu 480

- Dietoterapia 480
- Insulinoterapia 490
- Medicaţia orală, Gh. Băcanu 504
- Exerciţiul fizic, I. Mincu 517

Chirurgia în diabet 522

CAPITOLUL IV

Hipoglicemiile, I. Mincu, D. Cheţa 530

CAPITOLUL V.

Tulburările osmolarităţii plasmatice şi ale echilibrului acidobazic, C. Ionescu-Tîrgovişte 559

- Tulburările osmolarităţii plasmatice 559
  - Stările hipoosmolare 564
  - Stările hiperosmolare 567
- Tulburările echilibrului acidobazic 572

CAPITOLUL VI

Hiperlipoproteinemiile, I. Mincu, N. Hâncu 602

- Nosologia şi importanţa hiperlipidemiilor — hiperlipoproteinemiilor 603
- Patologie biochimică 608
  - Semnificaţia metabolismului lipoproteinelor 608
  - Metabolismul chilomicronilor 609
  - Metabolismul VLDL 612
  - Metabolismul LDL 616
  - Metabolismul HDL 620
  - Cinetica lipoproteinelor 623
- Patogenia hiperlipoproteinemiilor 623
  - Creşterea concentraţiei plasmatice a VLDL 624
  - Creşterea concentraţiei plasmatice a LDL 627
  - Creşterea concentraţiei plasmatice a chilomicronilor 629
  - Creşterea concentraţiei plasmatice a IDL („restul“ VLDL şi „restul“ chilomicronic) 630
  - Hiperlipoproteinemia şi diabetul zaharat 630

Pag.
Patogeneza altor forme de hiperlipoproteinemie 631
Hiperlipoproteinemiile și aterogeneza 631
Propedeutica hiperlipoproteinemiilor 639
Tabloul clinic și biochimic. Diagnosticul hiperlipoproteinemiilor 644
Hiperlipoproteinemia familială tip I 644
Hipercolesterolemia familială 645
Hiperlipoproteinemia familială tip III 646
Hipertrigliceridemia endogenă familială 647
Hiperlipidemia familială cu tipuri lipoproteinice multiple (hiperlipidemia combinată familială) 648
Hiperlipoproteinemia familială tip V 649
Hiperlipoproteinemiile poligenice 649
Hiperlipoproteinemiile, diabetul zaharat și obezitatea 650
Alte forme de hiperlipoproteinemii 650
Hiper-alfa-lipoproteinemia familială 651
Epidemiologie. Hiperlipoproteinemia ca factor de risc vascular 651
Variația lipidelor și lipoproteinelor plasmatice în populația generală. „Normalul“ în lipidologie 651
Frecvența hiperlipidemiei și a hiperlipoproteinemiei 652
Hiperlipoproteinemia ca factor de risc vascular 654
Profilaxia hiperlipoproteinemiilor 656
Tratamentul hiperlipidemiilor — hiperlipoproteinemiilor 657
Tratamentul dietetic în diferite tipuri de hiperlipoproteinemii 658
Cultura fizică 658
Tratamentul medicamentos 660
Tratamentul chirurgical 662
Selectarea metodologiei în funcție de tipul HLP și forme etiologice speciale 662
Conduita practică. Controlul bolnavului în timpul tratamentului 664
Tratamentul hiperlipoproteinemiilor și profilaxia aterosclerozei 664

CAPITOLUL VII

Tulburări ale metabolismului purinelor, I. Mincu 670
Hiperuricemiile 670
Guta 672
Xantinuria, C. Dumitrescu 682

CAPITOLUL VIII

Porfiriile, D. Cheța 685

CAPITOLUL IX

Erori înnăscute de metabolism, R. Lichiardopol 694
Erori înnăscute ale metabolismului glucidic 694
Pentozuria 694
Erori înnăscute ale metabolismului fructozei 695
Erori înnăscute ale metabolismului galactozei 697
Glicogenoze 699
Erori înnăscute ale metabolismului proteinelor, C. Dumitrescu 704
Erorile catabolismului acizilor aminați aromatici 705
Erori ale metabolismului acizilor aminați sulfurați 708
Erori ale metabolismului acizilor aminați ramificați 710
Tulburări ale metabolismului glicocolului (glicinei) 712
Erori de degradare ale acizilor iminici 718
Erori congenitale ale metabolismului lipidic, N. Hâncu 719
Deficitul familial de lipoproteine 719
Deficitul familial de LCAT 723

Pag.
Boli rare ale stocajului sterolilor cu xantomatoză . . . 724
Sfingolipidozele . . . 727
Sindromul Fanconi, C. Dumitrescu . . . 738

CAPITOLUL X

Obezitatea, I. Mincu, N. Hâncu . . . 742
Etiopatogeneză. Patologie biochimică . . . 745
Factorii de risc obezogen . . . 748
Bilanțul de energie în condiții normale . . . 750
Bilanțul de energie în obezitate . . . 757
Țesutul adipos în obezitate . . . 761
Patologia biochimică a obezității . . . 764
Tabloul clinic . . . 766
Motivația consultului medical . . . 766
Examenul clinic și paraclinic al bolnavului obez . . . 767
Forme clinice patogenetice de obezitate . . . 773
Diagnosticul obezității . . . 775
Complicațiile obezității, C. Dumitrescu . . . 779
Tratamentul obezității . . . 784

CAPITOLUL XI

Vitaminele, N. Hornet . . . 796
Tulburări prin carență și supradozaj . . . 796
Vitamina A, C. Ionescu-Tîrgoviște . . . 799
Vitamina B_1 (tiamina), Elena Popa . . . 806
Vitamina B_2 (riboflavina), C. Dumitrescu . . . 809
Vitamina B_5 (acidul pantotenic) . . . 811
Vitamina B_6 . . . 813
Biotina (vitamina B_8, vitamina H, bios II b, factorul X, coenzima R) . . . 815
Acidul folic (vitamina B_9, acidul pteroilglutamic) . . . 817
Vitamina C, N. Hornet . . . 819
Vitamina D, Ioana Bruckner . . . 829
Vitamina E, N. Hornet . . . 839
Vitaminele P (flavonoidele), C. Dumitrescu . . . 848
Vitamina PP, I. Mincu . . . 849
Vitamina K, Rodica Străchinaru . . . 852
Vitamina B_{12} (ciancobalamina), J. Stănescu . . . 854

CAPITOLUL XII

Boli prin carențe nutriționale, C. Dumitrescu . . . 860
Denutriția . . . 860
Pelagra, I. Mincu . . . 869
Alcoolismul, V. Stoica . . . 881

CAPITOLUL XIII

Principii ale alimentației raționale, profilactice și curative, I. Mincu . . . 901
Considerații asupra alimentației la români de-a lungul istoriei. Probleme ale alimentației contemporane la populația din țara noastră . . . 901
Probleme actuale ale alimentației profilactice și curative . . . 914
Interrelația dintre alimentație și sănătate . . . 914
Subalimentația . . . 917
Necesarul energetic și nutritiv . . . 919
Dietoterapie . . . 926

CAPITOLUL XIV

Pag.

Elemente de dietoterapie. Tabele cu regimuri alimentare pe grupe de afecțiuni 932

CAPITOLUL XV

Alimentația parenterală, G. Litarczek 962
  Indicațiile alimentației parenterale 962
  Soluțiile pentru aport caloric și plastic 962
    Modele de regimuri parenterale 976
  Sistemele și căile de administrare ale perfuziilor 980

ANEXA

Tabele de compoziție a produselor alimentare 982

CUVÎNT ÎNAINTE

1. Se vorbește, după al doilea război mondial, de o patologie nouă, de așa-numita patologie a civilizației, caracterizată printr-o frecvență deosebită a bolilor cronice degenerative.

Mai mult de jumătate din cauzele de mortalitate se datorează, în majoritatea țărilor din lume, bolilor cardiovasculare (50—55%). La noi în țară, bolile cardiovasculare sînt la originea mortalității a 46% din cazuri.

Alături de factorii de risc care duc la aceste frecvențe mari — alimentația și stress*-ul — și acționînd în strînsă corelație cu aceștia sînt bolile degenerative ca diabetul zaharat, obezitatea, dislipidemiile ș.a.*

Diabetul zaharat se întîlnește cu o frecvență ce variază de la 4—8% (față de 0,5% cît era înainte de al doilea război mondial) și care este în continuă creștere.

Cercetări epidemiologice pe grupe mari de populație ar aduce desigur în discuție valori mult mai crescute, întrucît se apreciază că la un diabetic cunoscut există cel puțin 1—2 diabetici necunoscuți. Ceea ce se poate afirma pe baza unor cercetări epidemiologice complexe, este că la fiecare 10—15 ani incidența diabetului zaharat se dublează, ajungînd la prevalența de astăzi pornind de la 0,2% înainte de al doilea război mondial.

Diabetul de tip I, diabetul insulinodependent, care include în țara noastră circa 20% din totalul cazurilor de diabet, reprezintă atît în străinătate cît și la noi o problemă deosebită prin complicațiile grave și rapide pe care le poate provoca. Din fericire, prin optimizarea metabolismului aceste cazuri au devenit mai rare, unele fiind chiar reversibile dacă au fost depistate în stadiul inițial.

Cunoașterea bolii, dispensarizarea activă dublată de un diagnostic precoce, educația sanitară competentă, care să facă din bolnav propriul lui medic, sînt factorii care stau la baza acestor rezultate.

Aceeași situație se observă și în diabetul zaharat de tip II, unde însă faptele par mai estompate prin lipsa unor elemente zgomotoase și prin instalarea lentă a unor complicații cronice ireversibile, care scad în medie cu peste 10 ani viața bolnavilor. Cunoștințele încă insuficiente în acest domeniu se soldează adesea cu rezultate grave, forme acute de decompensare frecvente, permanent dezechilibru al diabetului, cu evoluție rapidă spre complicații cronice ireversibile: de 25 ori mai multe orbiri, de 17 ori mai multe nefropatii, de 5 ori mai multe arteriopatii, de 2 ori mai multe complicații cardiace decît la nediabetici, care duc la scăderea mediei de viață a acestor bolnavi. La aceasta contribuie și faptul că în formația medicului nu se insistă tocmai pe aceste fapte.

Trebuie să se rețină faptul că „diabeticul poate fi considerat, atîta timp cît nu are complicații, un subiect sănătos căruia îi lipsește insulina". El poate avea, corect tratat și bine educat, aceeași medie de viață și aceleași posibilități de muncă, cu aceeași contribuție socială, ca și subiecții nediabetici. Rămînînd diabetic toată viața, este sarcina noastră ca, printr-o bună organizare a asistenței de specialitate, să-l facem să ajungă la dezideratul de mai sus. Altfel, el devine rapid o sarcină socială greu de suportat chiar de statele cele mai bogate, avînd în vedere cheltuielile mari pe care le necesită.

Cum în țara noastră au fost asigurate cele mai moderne tipuri de insulină și preparate orale de tratament, de cunoștințele și de nivelul de pregătire al medicilor, de modul cum vom ști să îngrijim acest „bolnav", care este paradoxal pentru unii încă „sănătos", va depinde însăși economicitatea actului medical, ca să nu mai vorbim de efectul social-umanitar.

Obezitatea, întîlnită la noi în mediul rural într-o proporție reală de 23,6%, iar în mediul urban de 27,77% devine de asemenea actualmente o preocupare tot mai importantă.

Cu aceeași atenție trebuie privite dislipidemiile, a căror frecvență la noi este de 14% din populația generală. Depistarea, dispensarizarea și tratamentul lor corect, mai ales dietetic, vor preveni apariția aterosclerozei și vor scădea mortalitatea prin boli cardiovasculare.

2. O a doua mare problemă a preocupărilor cercetării și practicii medicale, pe plan internațional și național, este problema alimentației omului normal — cu caracter profilactic preventiv a o serie de boli ale civilizației — precum și a alimentației omului bolnav. Deși Hipocrat, acum 2500 de ani, a stabilit interrelația „alimentație-sănătate", deși vechii egipteni spuneau cu 3000 de ani înainte că „hrana este sursa tuturor relelor", de-abia astăzi reușim să descifrăm o parte din enigmele influenței alimentației asupra evoluției biologice umane. Bineînțeles nu ne referim la foamea cronică sau acută, la foamea ascunsă, care prin denutriție sau subnutriție duce anual la moartea a milioane de oameni, nici la carențele bine cunoscute ale unor elemente minerale și la cele mai puțin cunoscute privind unele oligoelemente, cu consecințe negative asupra ființei umane, toate expuse pe larg în acest volum.

Ne referim (și aceasta pentru a preciza pe baza unor date de cercetări foarte recente) la influența alimentației în geneza aterosclerozei, cunoscînd că mortalitatea prin boli cardiovasculare degenerative (infarct, accidente cerebrale etc.) ocupă primul loc pe plan mondial. Rezultatele, publicate în 1984 ale unor cercetări complexe făcute în ultimii 10 ani spre a lămuri interrelația hipercolesterolemie — accidente vasculare aterosclerotice confirmă faptul, ce fusese pus la îndoială la un moment dat, că afecțiunile vasculare sînt legate direct de nivelul hipercolesterolemiei, iar scăderea colesterolului sanguin ar reduce incidența accidentelor vasculare.

După Glück, pentru fiecare reducere cu 1% a colesterolemiei se reduce cu 2% riscul bolii cardiace. Scăderea cu 10—15% a colesterolemiei față de media normalului ar duce la scăderea cu 20—30% a mortalității prin accidente acute cardiovasculare. Interrelația valorilor crescute ale LDL cu hipercolesterolemia și ale HDL cu scăderea acestora este de asemenea bine cunoscută. Prezența HDL crescute reprezintă un factor de protecție împotriva aterosclerozei.

Mai puțin cunoscute sînt rezultatele cercetărilor Universității Purdue din S.U.A. (1984), care arată că numai prin consumarea unei căni de tărîțe de ovăz zilnic (regim bogat în fibre) se scade cu 20% LDL-colesterolul și respectiv mortalitatea cardiovasculară. Asocierea acesteia cu un regim bogat în vegetale, grăsimi polinesaturate, potențează efectul pozitiv. Dacă la aceasta se adaugă exercițiul fizic, reducerea fumatului, sării, alcoolului etc., rezultatele sînt de-a dreptul deosebite. Bineînțeles mai sînt și alți factori aterogeni (stress-ul, unele virusuri, factori genetici etc.), dar aceștia nu sînt cei care primează în studiul efectuat.

Cercetările noastre epidemiologice arată că dislipidemiile se întîlnesc într-un procent de 14% (cercetările făcute pe studenții din București ne dau cifra de 19%).

Dispensarizarea a 7 005 cazuri de dislipemii la Centrul de nutriție din București și tratarea prin dietă diferențiată timp de 10 ani, în unele cazuri asociată și cu medicație hipolipemiantă, a dus la normalizarea profilului lipidic la 30,1% din cazuri. Interesant este că o ameliorare a ECG s-a întîlnit la 30% din bolnavii al căror film lipidic s-a normalizat, iar frecvența accidentelor cardiovasculare a scăzut de 4 ori față de lotul martor.

Cercetări recente, impuse de rezultatele obținute și publicate în 1981 de R. Petto, R. Doll, W. Troll ș.a., atrag atenția asupra interrelației alimentație-cancer. Se cunosc influențele negative ale consumului de alcool, de tutun, a unor hidrocarburi ciclice cum sînt cele găsite în whisky sau nitrozaminele găsite în unele forme de bere sau de rom. Se cunoaște de asemenea acțiunea cancerigenă a benzopirenului pe unele mucoase. S-a descoperit că nitrații folosiți drept conservanți sau proveniți din apă și pămîntul bogat în aceste substanțe se transformă în stomac în nitrozamine cancerigene. Regimurile bogate în hidrați de carbon, grăsimi și sărace în vegetale, vitamine și unele minerale favorizează apariția cancerului de stomac. Regimul bogat în lapte, fructe, vegetale, vitamină C inhibă formarea de nitrozamine și are efect protector.

Cancerul de colon, întîlnit în Occident într-o frecvență de 20 de ori mai mare ca în România, se datorează regimului sărac în fibre (mai ales cele provenite din cereale), care favorizează concentrația de acid hidroxicolanic, provenit din săruri biliare, substanță cu acțiune cancerigenă. Cancerul de colon sau cel endocrin (sîn, prostată, uter, ovar) sînt legate de consumul exagerat de grăsimi, proteine animale, zahăr și consumul redus de HC complexe, fibre alimentare.

Caroll și Khor au demonstrat că 7—12-dimetilbenzen-(alfa)-antracenul duce la apariția unor formațiuni tumorale cu o frecvență de 8 ori mai mare la șobolanii al căror regim conținea 15—20% lipide față de cei cu *numai 0,5—5% lipide. De asemenea, prezența de acid linolenic într-o proporție de 2% în alimentație inhibă parțial cancerul mamar avantajat de grăsimile saturate. De fapt, excesul caloric global, sedentarismul, avantajează în mod comun această tendință. Consumul de cafea, care conține acid clorogenic și cafeină, inhibante de ADN, favorizează cancerul de vezică, pancreas, colon. Nu mai pomenim de unii aditivi alimentari ca unii derivați de nitrofuran, floxina etc., al căror rol cancerigen este discutat.*

Cu acțiune anticancerigenă s-au dovedit: vitamina E, beta-carotenul (împiedică oxidarea grăsimilor), glutationul (anticancerigen la alimentele cu aflatoxine), vitamina C (antioxidant, inhibă formarea cancerelor de radiații, benzopiren, nitrozamine), seleniul (inhibă cancerele de ficat, colon, piele, glande mamare, prin acțiunea sa pe enzima glutationperoxidaza), vitamina A.

3. Cu totul incomplet ar fi subliniat rolul activității de asistență medicală a bolnavilor, dacă s-ar subestima rolul dietoterapiei. Se poate afirma că, pentru unele boli, dietoterapia este singurul remediu, iar în spitale adesea peste 50% din tratament este dietetic. Alimentația dietetică, așa cum o privim astăzi, este o alimentație rațională în raport cu sexul, vîrsta și munca etc., în care, fie prin procedee tehnologice speciale, fie prin adăugarea sau scoaterea unora dintre alimente, se obține o echilibrare nutrițională a organismului bolnav.

Am insistat asupra acestor elemente pentru a arăta că prezența lor, deși subliniată în tratat, ar fi trebuit să ocupe un spațiu mult mai larg. Acest lucru ar fi însemnat însă, prezentarea pe larg a tuturor alimentelor și modului de alimentație, fapt ce nu face obiectul tratatului de față, ci a unei monografii sau tratat special, cum a fost „Tratatul de dietetică". Totuși noile cunoștințe în acest domeniu și caracterul lor preventiv într-o patologie largă ne obligă să le reamintim la unele subcapitole.

Pentru același motiv s-a adăugat un capitol privind dietoterapia aplicată în prezent într-o serie de boli. Modul concis de prezentare va contribui la aplicarea practică în patologie. De asemenea, același rol îl au și tabelele oficiale cu conținutul caloric și în principii nutritive ale diverselor alimente.

4. Acest fapt este necesar dacă dorim să îndeplinim sarcinile de politică sanitară trasate de către conducerea de partid și de stat care s-au concretizat în cele două programe naționale „Programul național de prevenire și combatere a diabetului zaharat" și „Programul național de alimentație științifică a populației". Insuficienta reprezentare în învățămîntul medical a disciplinei de nutriție normală și patologică și a bolilor de metabolism duce încă la carențe importante în pregătirea medicului practician. Apariția volumului de „Nutriție și Boli Metabolice" în cadrul Tratatului de Medicină Internă este destinată să sublinieze unitatea de formație și polivalența medicului specialist modern și va continua, sperăm, baza de la care va pleca formația, nu numai a specialistului, ci și a internistului propriu-zis și a medicului generalist.

Prof. dr. docent **IULIAN MINCU**

CAPITOLUL I

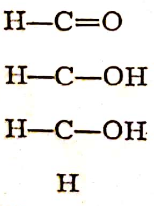
INTRODUCERE ÎN FIZIOLOGIA ȘI PATOLOGIA METABOLISMULUI INTERMEDIAR

METABOLISMUL GLUCIDELOR

Definiție și clasificare. Glucidele sau carbohidrații sînt compuși în care intră carbon, hidrogen și oxigen; hidrogenul și oxigenul se găsesc în aceeași proporție sau aproape aceeași în care se găsesc și în apă, de unde denumirea de carbohidrați. Exemple sînt: $C_5H_{10}O_5$; $C_6H_{12}O_6$; $C_{12}H_{22}O_{11}$. Există însă și alți compuși cu constituire moleculară asemănătoare (ac. acetic, formaldehida). De aceea, această definiție nu este corespunzătoare (8).

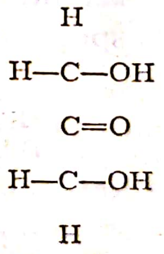
O definiție mai adecvată pentru carbohidrați, după Orten și Neuhans (49), este următoarea: polihidroxialcooli cu grupări potențial active de aldehide sau cetone, compuși care pot fi hidrolizați.

Cele mai simple glucide sînt gliceraldehida și dihidroxiacetona:



$$\begin{array}{c} H{-}C{=}O \\ H{-}C{-}OH \\ H{-}C{-}OH \\ H \end{array}$$

Gliceraldehida



$$\begin{array}{c} H \\ H{-}C{-}OH \\ C{=}O \\ H{-}C{-}OH \\ H \end{array}$$

Dihidroxiacetona

Deși aceste zaharuri nu intră în alimentație, ele se formează în cursul metabolismului celorlalte glucide în ciclul Embden-Meyerhoff. Din definiție, reiese clar că formulele zaharurilor simple sînt în general de două tipuri: cu grupări aldehide sau cetone; întrucît sufixul — oze — este folosit pentru a desemna acești compuși, se va folosi pentru definirea lor termenele de aldoze sau cetoze.

Glucidele există în natură sau apar în cursul metabolismelor intermediare de la forme dintre cele mai simple pînă la cele mai complexe.

Prin hidroliză, glucidele complexe se pot transforma în forme simple și, în același timp, în alte substanțe.

Clasificarea propusă și admisă actualmente este:

1. Monozaharide — zaharuri simple, numite și glicoze.

2. Oligozaharide — glucide cu structura compusă de obicei din două sau trei monozaharide (dizaharide, trizaharide).

3. Polizaharide — rezultate din polimerizarea mai multor monozaharide. Se formează fie un singur lanț cu variate legături, fie molecule gigante din astfel de lanțuri cu diverse ramificații. Polizaharidele pot rezulta fie din polimerizarea unui singur tip de monozaharid — omopolizaharide — fie prin polimerizarea de derivați glucidici cu alte grupări chimice — eteropolizaharide.

Toate zaharurile au un C asimetric, care permite aranjamente diferite în spațiu a grupărilor de atomi atașați la el, dînd naștere la izomeri geometrici sau stereoizomeri, optic activi. Aldohexozele, spre exemplu, au 4 atomi de C asimetrici cu 16 izomeri optici posibili. Gliceraldehida, care a fost luată ca glucid de referință, are un atom C asimetric și deci doi izomeri optici: D-gliceraldehida și L-gliceraldehida.

Diferențele de structură sînt responsabile de proprietățile fiziologice, fizice și chimice ale carbohidraților: gradul și puterea de rotație, forma de cristalizare, solubilitatea, valoarea nutritivă etc.

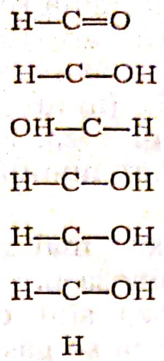
MONOZAHARIDELE

Sînt zaharuri simple $(CH_2O)_4$, fiind clasificate în raport cu (1) funcția aldehidă sau cetonă pe care o conțin și cu (2) numărul de atomi carbon din moleculă. În prima situație, sînt denumite aldoze (funcție aldehidă) sau cetoze (funcție cetonă). În al doilea caz, trioze (3 atomi C), tetroze (4—C), pentoze (5—C), hexoze (6—C), heptoze (7—C). Același monozaharid poate avea fie funcția aldehidă (de ex. aldohexoza), fie funcție cetonă (cetohexoza sau hexuloza).

Astfel avem spre exemplu:

Trioze	$C_3H_6O_3$ Gliceraldehida (sau aldatoza) Dihidroxiacetona (sau cetotrioza)
Tetroze	$C_4H_8O_4$ Eritroza (aldotetroza) Eritruloza (cetotetroza sau tetruloza)
Pentoze	$C_5H_{10}O_5$ Xiloza (aldopentoza) Xiluloza (cetopentoza sau pentuloza)
Hexoze	$C_6H_{12}O_6$ Glucoza (aldohexoza) Fructoza (cetohexoza sau hexuloza)
Heptoze	$C_7H_{14}O_7$ Sedoheptuloza (sau cetoheptoza sau heptuloza)

Glucoza este o hexoză cu o greutate moleculară de 180.



$$\begin{array}{c} H{-}C{=}O \\ H{-}C{-}OH \\ OH{-}C{-}H \\ H{-}C{-}OH \\ H{-}C{-}OH \\ H{-}C{-}OH \\ H \end{array}$$

Dintre proprietățile chimice ale glucozei, și deci ale tuturor monozaharidelor (legate de prezența în moleculă a grupării carbonilice și hidroxilice), menționăm: a) prin reducere, iau naștere alcoolii corespunzători; b) prin oxidare, iau naștere acizii aldonici (oxidare slabă), sau acizii zaharici (oxidare puternică); c) posedă proprietăți reducătoare caracteristice datorită prezenței în moleculă a grupării carbonilice aldehidice sau cetonice. Pe această proprietate se bazează metodele de identificare a ozelor, folosind de exemplu soluțiile Fehling sau Nylander.

Molecula de glucoză, lipsită de polaritate electrică, are un diametru de 8,6 Å, ceva mai mare decît diametrul presupus al porilor membranei celulare, considerat a fi de 8 Å. Raportul cu diametrul porilor este 1,04 (Guyton), iar rezistența membranei la difuziunea glucozei este (în raport cu cea opusă moleculei de apă, considerată egală cu 1 mm) de 40 000. Pentru acest motiv, transportul glucozei în celulă nu se poate face prin porii membranei celulare, ci prin matricea ei, necesitînd un mecanism activ, ce implică intervenția unui „cărăuș" (transportor) a cărei acțiune este independentă de activitatea pompei de Na^+ și transportul de K^+. Acest mecanism de transport, situat la nivelul membranei celulare, asigură un flux continuu de glucoză din spațiul extracelular (unde concentrația sa variază între 80—120 mg%) către spațiul intracelular.

Glucoza este o substanță osmotic activă. Fiecare gram dezvoltă o forță osmotică de 5,5 mOsm. Întrucît cantitatea de glucoză a organismului aflată la un moment dat în diversele sale sectoare hidroosmolare este de aproximativ 20 g, forța osmotică totală dezvoltată de această cantitate va corespunde valorii de 110 mOsm. Cum în anumite stări patologice cantitatea de glucoză poate crește ușor la valori de peste 10 ori, se înțelege de ce ea poate participa la realizarea unor stări hiperosmolare. Se pare că totuși hiperglicemia, oricare ar fi gradul ei, nu reprezintă prin ea însăși un pericol deosebit, întrucît o glicemie de 22 g‰ plasmă, cum a fost descrisă de Rosier, nu duce la comă (23; 25).

Dintre celelalte hexoze cunoscute, menționăm ca importante galactoza, manoza și fructoza.

D-galactoza se găsește liberă în natură, iar în combinații atît în plante cît și în animale. În plante, apare în diverse polizaharide și în organism se sintetizează pornind de la glucoză. Printre locurile unde apar astfel de transformări menționăm glanda mamară (apare în lapte). Galactoza intră în constituția unora dintre glicolipidele prezente în diverse țesuturi. Ea apare și în diverse erori de metabolism.

D-manoza nu se găsește liberă, ci numai în constituția unor polizaharide nedigestibile și are o importanță redusă în alimentație.

D-fructoza este cunoscută ca zahărul din fructe și se găsește liberă în acestea. Este unul din constituenții zaharozei și intră, de asemenea, în constituția unor polizaharide (inulina). Este foarte dulce, mai dulce ca zaharoza și mai reactivă ca glucoza. Rotează planul luminii polarizate la stînga, motiv pentru care a fost numită și levuloză. Se distinge de glucoză prin reacția Seliwanoff.

Pentoze. Dintre pentozele cele mai importante menționăm D-riboza, α-xiluloza și D-ribuloza, α-arabinoza-p.

D-riboza și 2-dezoxi-D-riboza sînt constituenți ai acizilor nucleici, respectiv ARN și ADN. α-xiluloza se găsește în urină în condiții de pentozurii. D-ribuloza are un rol important în metabolismul carbohidraților (8).

OLIGOZAHARIDELE

Cele mai cunoscute oligozaharide sînt dizaharidele maltoza, lactoza și zaharoza. Formula comună a acestora este $C_{12}H_{22}O_{11}$, ele fiind formate din unirea a două monozaharide cu eliminarea unei molecule de apă. Sînt hidrolizate sub influența unor enzime specifice după următoarea ecuație:

$$C_{12}H_{22}O_{11}+H_2O \longrightarrow C_6H_{12}O_6+C_6H_{12}O_6$$

Maltoza ⟶ D-glucoză + D-glucoză

Lactoza ⟶ D-glucoză + D-galactoză

Zaharoza ⟶ D-glucoză + D-fructoză

Lactoza, dizaharidul reducător din lapte, se găsește incidental și în sîngele și urina femeilor gravide; glandele mamare produc exces de lactoză și, atunci cînd laptele nu este extras, aceasta trece în sînge. Corpul nu poate utiliza dizaharidele nehidrolizate și atunci lactoza trece în urină. Este fermentată de o serie de microorganisme: *B. coli, B. aerogenes, streptococcus lactis* etc. convertesc lactoza în acid lactic. *Lactobacillus acidofilus* și *L. bulgaricus* sînt exemple de alte microorganisme cu același efect.

Zaharoza este cea mai răspîndită dintre dizaharide; se găsește în mai toate plantele; în cantitate mai mare, în sucul florilor, în sfeclă, în trestia de zahăr și în cocenii tineri de porumb.

Maltoza are proprietăți reductoare: se desface prin hidroliză într-o moleculă de tetrametilglucoză și una de trimetilglucoză.

POLIZAHARIDELE

Carbohidrații care alcătuiesc grupa polizaharidelor se caracterizează prin structura lor macromoleculară. Datorită ei aceste combinații sînt amorfe, formează soluții vîscoase, iar unele dintre ele arată o mare rezistență mecanică. Polizaharidele sînt extrem de răspîndite în natură, mai ales în vegetale. Cele mai însemnate sînt celuloza și amidonul. Se mai găsesc în natura vegetală polizaharide compuse din D-galactoză, D-manoză, D-fructoză, care poartă numele generic de galactozani, manani, fructozani. Pentozanii cei mai răspîndiți sînt xilanii și arabanii. Pectinele conțin o polizaharidă compusă din resturi de acid galacturonic (8).

Nu toate polizaharidele au aceeași funcțiune în plante sau animale; unele servesc ca rezerve de hrană pentru embrioni sau pentru planta și animalul însuși: amidonul, fructozanii, glicogenul etc. Altele au rol de „schelet“, oferind soliditate mecanică organelor în care se găsesc; cea mai importantă dintre acestea este celuloza. Pentru lumea animală, celuloza poate servi și ca sursă de hrană sau, în cazul omului, ca substanță de balast necesară în alimentația rațională.

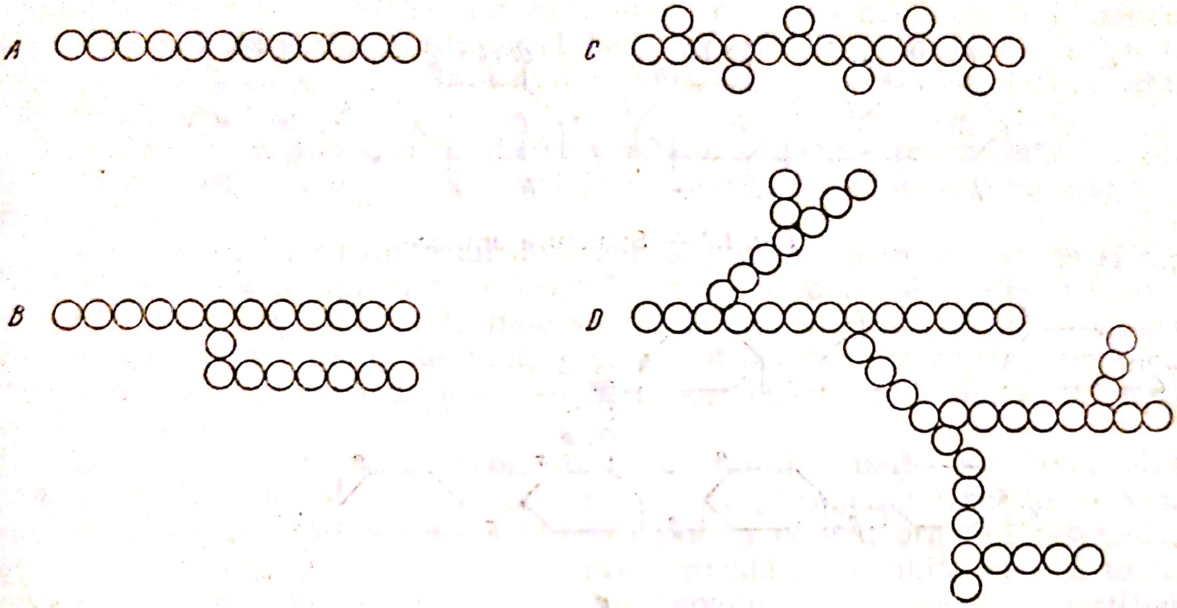


Fig. I.1 — Diverse structuri de polizaharide (după Wister L. și Corbett M.).

Greutatea moleculară a polizaharidelor este în general mare: la celuloză variază între 200 000 și 400 000, la amidon între 10 000 și 100 000, iar la glicogen, după diferitele surse, între 1 000 000 și 4 000 000. Structura lor este diferită: lanțuri simple sau cu diverse ramificații (fig. I.1.) (fiecare cerc reprezintă o unitate de glucoză).

Hexanii produc hexoze prin hidroliză; cei mai importanți sînt amidonul și glicogenul.

AMIDONUL

Amidonul este, ca răspîndire în natură, al doilea după celuloză. Este compus numai din D-glucoză. Plantele își constituie în fructe, semințe, tuberculi, rezerve de amidon insolubil în apă, dar ușor transformabil în glucoză prin reacții enzimatice (42).

Granulele de amidon conțin două polizaharide, ambele polimeri ai glucozei, diferite numai prin arhitectura moleculară: amiloza și amilopectina.

Amiloza se găsește în proporție de 20—28% iar restul îl constituie amilopectina. Agregatul de amiloză consistă din 250—300 unități de D-glucoză legate α-1-4-glicozidic (fig. I.2.). Lanțurile de amiloză sînt în spirală sau în helice. În interiorul helicei, rămîne un canal liber de circa 5 Å în care pot pătrunde molecule străine. Printre acestea menționăm combinația cu iodul. Se dizolvă în apă caldă.

Amilopectina are majoritatea legăturilor tot α-1-4-glicozidice, însă, din loc în loc, prezintă și legături α-1-6-glicozidice, așa cum se vede în figura I.3. Este insolubilă în apă caldă.

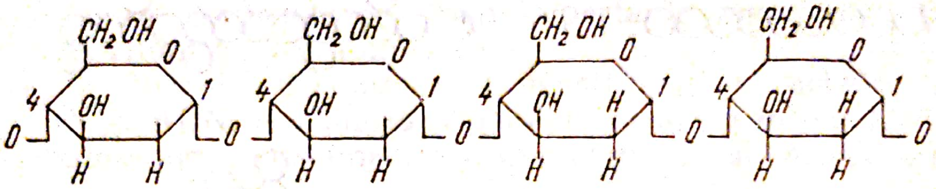


Fig. I.2 — Structura amilozei.

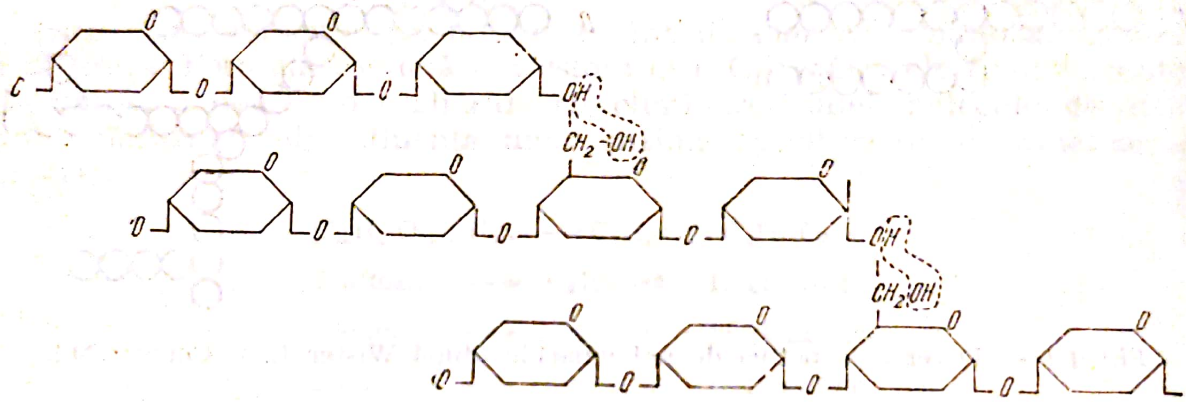


Fig. I.3 — Structura amilopectinei.

Sînt și alte deosebiri între acești doi compuși. Numai amilopectina formează cocă cu apa. Amiloza se colorează cu iodul în albastru închis, iar amilopectina în violaceu-purpuriu slab. Amiloza și amilopectina se comportă deosebit și față de enzime. Ambele sînt dextrorotatorii.

Hidroliza amidonului este rezultatul acțiunii unor enzime cum sînt spre exemplu amilazele, prezente oriunde există amidon (cartofi, făina cerealelor — și la animale în ficat, pancreas, salivă, sucul intestinal etc.). Există două tipuri de amilaze: α-amilaza, care transformă amidonul în dextrine și β-amilaza, care transformă amidonul în maltoză.

În general, amidonul este transformat sub influența enzimelor în amilodextrină-eritrodextrină-acrodextrină → maltoză (8).

GLICOGENUL

Structura glicogenului este similară cu cea a amilopectinei din amidon (ramificată), el fiind un polimer al glucozei în care moleculele sînt legate prin legături glucozidice. Ca și amidonul, are formula generală $(C_6H_{10}O_5)^n$. Greutatea sa moleculară variază între 500 000 și 4 000 000, se pare în funcție de locul unde este depozitat. În ficat, greutatea sa moleculară este mai mică — de aproximativ 500 000 (corespunde la aproximativ 30 000 U. glucoză), în timp ce glicogenul muscular are o greutate ce depășește 1 000 000. Moleculele cu greutate mai mică sînt solubile în apă, iar cele cu greutate moleculară mare sînt insolubile.

Glicogenul se găsește practic în toate celulele din organism, cantitățile cele mai mari fiind întîlnite la nivelul ficatului (aproximativ 100 g) și al țesutului muscular (aproximativ 250 g). În aprecierea importanței acestor două valori trebuie însă ținut seama de faptul că masa musculară este mult mai mare (40% din greutatea corpului) decît masa hepatică (2% din greutatea corpului), astfel încît raportat la greutatea proaspătă, glicogenul muscular reprezintă numai 0,6% în timp ce glicogenul hepatic reprezintă 4—6%.

Cantitatea de glicogen aflată în celelalte organe este foarte mică (în total cîteva grame), rolul său exact în economia metabolică fiind mai puțin cunoscut.

Deși considerat ca material de rezervă, glicogenul muscular, ca și cel hepatic, nu trebuie apreciat ca o masă inertă. Se pare că pentru a fi utilizată la periferie, glucoza trebuie să fie în prealabil fixată în molecula de glicogen astfel încît, de fapt, glucoza utilizată reprezintă fracțiunea desfăcută din molecula de glicogen în raport cu cerințele activității metabolice locale.

Turnover-ul extrem de rapid al glicogenului hepatic este explicabil prin rolul său funcțional deosebit. În timp ce glicogenul fixat în mușchi sau în alte organe constituie o rezervă numai pentru organul respectiv, glicogenul hepatic reprezintă o rezervă centrală disponibilă pentru toate organele. Rolul central al glicogenului hepatic de reglare a repartiției glucidelor în organism este ușurat de marea sa labilitate. Cîteva ore după un prînz bogat în glucide, ficatul se îmbogățește progresiv în glicogen. Sinteza sa începe la 30′, atingînd maximum la 4 ore. În această perioadă, greutatea ficatului crește, întrucît glicogenul se depozitează cu o cantitate de apă de aproximativ două ori greutatea sa.

Rolul glicogenului ca „material glucidic de rezervă“ constituie factorul cel mai important în menținerea constantă a glicemiei plasmatice. Întrucît aportul alimentar de glucide este intermitent, în timp ce nevoile energetice ale organismului (și deci consumul de glucoză), deși variabile ca intensitate, sînt continui.

Ficatul ocupă rolul principal, dacă nu chiar exclusiv, în reglarea chimică a glicemiei. Într-adevăr, după hepatectomie animalul moare în hipoglicemie, deși glicogenul muscular este prezent în cantități apreciabile însă este mult mai puțin labil. Adrenalina, anestezia sau asfixia, care la animalul normal produc hiperglicemie (prin mobilizare hepatică) nu mai au același efect (6; 3).

Experiențele efectuate la animal, utilizînd glucide marcate, arată că glicogenul muscular se reînnoiește de 4 ori mai lent decît cel hepatic. El variază mai puțin cu ritmul alimentar și cu activitatea decît glicogenul hepatic. Aceasta indică faptul că mușchiul folosește preferențial în scop energetic glucoza plasmatică pusă la dispoziție de ficat, recurgînd la glicogenul propriu atunci cînd arderile depășesc cantitatea de glucoză, care poate fi preluată din sîngele periferic (5; 13).

Semnificația biosintezei glicogenului. Glicogenul ia naștere din patru surse: glucoza alimentară, produșii metabolismului glucidelor, proteine și lipide.

Polimerizarea glucozei în glicogen este un proces endergonic, consumator de energie, energie furnizată de ATP sintetizat în cursul arderii complete (pînă la CO_2 și H_2O) a unei mici fracțiuni (aproximativ 10%) din glucoza de aport. Astfel, energia necesară polimerizării a 100 g glucoză este produsă prin degradarea oxidativă în ciclul Krebs a 10,6 g glucoză. Dacă în același scop se utilizează acid lactic (lucru posibil), pentru o moleculă de acid lactic oxidat se obține energia necesară sintezei a 3,6 moli glicogen. Sinteza glicogenului necesită prezența oxigenului și integritatea celulei în care are loc acest proces.

Glicogeneza este reglată de numeroși factori endocrini. Menționăm aici „autoreglarea“ în funcție de valoarea glucozei plasmatice. Se consideră că la o glicemie de peste 150 mg% ficatul, și posibil țesutul muscular, fixează glucoza. Totuși, măsurarea continuă a glicemiei cu o sondă „à demeure“ a putut evidenția un schimb în ambele sensuri (glicogen-glucoză, glucoză-glicogen) atît în hiperglicemie, cît și în hipoglicemie. Ceea ce variază însă în aceste cazuri este mărimea sensului unei reacții care predomină, echivalînd practic fie cu fixarea de glucoză în glicogen (în hiperglicemie), fie cu eliberarea de glucoză din glicogen (în hipoglicemie).

În celelalte organe, sinteza glicogenului pare că urmează aceeași cale ca și în ficat.

CELULOZA

Celuloza este gluconul cel mai răspîndit în natură. Se apreciază că producția anuală de celuloză în lume este de circa 100 bilioane tone. Celuloza, în lumea vegetală, este amestecată cu alte polizaharide ca lignina, cu grăsimi, rășini și substanțe minerale. Cea mai pură celuloză este cea din fibrele vegetale textile, cum sînt perii semințelor de bumbac, fibrele de in etc. (42).

Celuloza provine prin polimerizarea unui număr mare de molecule de glucoză.

$$n\,C_6H_{12}O_6 \longrightarrow (n-1)\,H_2O + (C_6H_{10}O_5)H_2O$$

Greutatea moleculară a celulozei, cît și gradul de polimerizare, variază după proveniența ei. Astfel, greutatea moleculară la mătase este de 80 000, iar gradul de polimerizare este de 265; la lemn, este de 194 000 cu grad de polimerizare 650, iar la bumbac este de 700 000—1 000 000, cu grad de polimerizare de 2 330—3 000. Aceste celuloze au unele însușiri fizice comune: rezistența mecanică, îmbibarea cu dizolvanți, insolubilitatea în apă (apele produc numai o îmbibare limitată), insolubilitatea cu hidroxid de sodiu (produce la fel o îmbibare limitată). Celulozele degradate se dizolvă în NaOH.

Enzima care hidrolizează celuloza, — celulaza — nu se găsește în sucul digestiv al omului și al animalelor superioare. Se găsește însă la unele animale inferioare, cum este melcul și la bacterii. Unele dintre aceste bacterii trăiesc în simbioză în tubul digestiv al rumegătoarelor unde hidrolizează o parte din celuloză. Celulozele fine existente în legume, fructe, cereale sînt necesare în alimentația omului luînd parte la formarea bolului fecal și la menținerea tonusului fibrei musculare a colonului, fapt considerat astăzi deosebit de important pentru prevenirea unor boli de colon (cancer, diverticuloză, constipație etc.).

ROLUL GLUCIDELOR ÎN ORGANISM

Deși cantitativ glucidele organismului reprezintă numai 0,3% din greutatea corpului (în valoare absolută, cca 0,2 kg) importanța lor este extrem de mare, avînd un dublu rol: structural și energetic (25).

Rolul structural. Glucidele participă la alcătuirea membranelor celulare, a țesutului conjunctiv și de susținere, a țesutului nervos, precum și a unor componente cu rol funcțional de bază cum sînt: hormonii, enzimele, anticorpii etc. Dintre hexoze, alături de glucoză se întîlnesc frecvent fructoza și galactoza. Fructoza se găsește în cantitate apreciabilă în sîngele fetal și în lichidul seminal; galactoza se găsește fie sub formă de dizaharid (lactoză) în lapte, fie legată de lipide pentru a forma cerebrozidele sistemului nervos. Unii derivați de hexoză (ca acidul glicuronic și hexozamina) fac parte din mucopolizaharide — element structural important în cartilaje, lichidul sinovial, umoarea vitroasă etc. Dintre pentoze, în ciuda cantității lor mici, riboza și dezoxiriboza joacă un rol capital în organism, participînd la formarea acizilor nucleici (elemente de bază în echipamentul biochimic al celulei).

Rolul energetic. Hidrații de carbon reprezintă principala sursă energetică a organismului, acoperind mai mult de jumătate din necesarul său caloric. În acest scop, glucoza constituie materialul nutritiv de elecție al celulelor, datorită cîtorva particularități (5):

— avînd dimensiuni mici (8,6 Å) și fiind lipsită de încărcătură electrică, are difuzibilitate bună în țesuturi, inclusiv în celulă, aceasta din urmă fiind asigurată de procese active de transport facilitate de prezența insulinei;

— o moleculă-gram (1 mol.) de glucoză (180 g) eliberează prin ardere o cantitate mare de energie (686 000 cal.), deșeurile rezultate din acest proces (CO_2 și H_2O) fiind netoxice și ușor eliminabile;

— molecula de glucoză conține o cantitate apreciabilă de oxigen, pe care îl pune la dispoziție în momentul în care aportul său devine insuficient nevoilor, motiv pentru care ea reprezintă combustibilul de elecție al contracției musculare;

— pe lîngă glucoza existentă ca atare în lichidele organismului, acesta dispune de o cantitate stocată sub formă de glicogen, ușor mobilizabil atunci cînd necesitățile energetice o reclamă.

Rolul energetic al hidraților de carbon este dependent de o serie de procese biochimice complexe, prin care, conform principiului conservării energiei, enunțat de Robert Meyer, un mol. de glucoză (180 g) eliberează prin arderea sa completă, pînă la CO_2 și H_2O, 686 000 calorii absorbite în timpul sintezei clorofiliene. Suma energiei eliberate va fi egală cu suma energiei acumulate (10).

Eficiența energetică a arderii în organism a glucozei este de aproximativ 40% din totalul energiei produse. Cu alte cuvinte, numai 40% din cele 686 000 cal. eliberate vor fi utilizate în procesele vitale (contracția musculară, secreție glandulară, menținerea potențialului de membrană prin nerv și fibrele musculare, sinteze de substanțe în celulă și absorbția intestinală). Restul de aproximativ 60% din energia produsă se pierd sub formă de căldură, neputînd fi recuperate sau transformate în alte energii utilizabile.

Rolul energetic al principiilor alimentare este în raport cu posibilitatea lor de a da naștere moleculelor de ATP, conținînd în structura lor două legături zise „macroergice“, prin a căror desfacere este posibilă eliberarea energiei înmagazinate aici și utilizarea sa în scopuri amintite (9).

ATP este prezent în toate celulele organismului, orice activitate vitală presupunînd intervenția sa ca donator energetic. După pierderea unui radical fosfat, ATP se transformă în ADP (adenozindifosfat), iar după pierderea celui de-al doilea radical fosfat, în AMP (adenozinmonofosfat), după formula:

$$\mathrm{ATP}\ \underset{+8\,000\ \text{cal.}}{\overset{-\,8\,000\ \text{cal.}}{\rightleftarrows}}\ \overset{\mathrm{ADP}}{\underset{\mathrm{PO_4}}{+}}\ \underset{+8\,000\ \text{cal.}}{\overset{-\,8\,000\ \text{cal.}}{\rightleftarrows}}\ \overset{\mathrm{AMP}}{\underset{\mathrm{PO_4}}{}}$$

Întrucît orice activitate presupune consum energetic și deci transformarea ATP în ADP și apoi în AMP, este absolut indispensabil procesul invers, de refacere a cantității de ATP. În vederea acestui scop, organismele vii dispun de mecanisme enzimatice complexe, prin care arderea glucozei (ca și a celorlalte principii alimentare) se efectuează în etape succesive, cu eliberarea treptată a energiei. Dacă din arderea unui mol. de glucoză (686 000 cal.) s-ar forma numai un mol. de ATP (8 000 cal.), eficiența arderilor în organism ar fi de numai 1,2%, restul de 98,8% din totalul energiei eliberate urmînd a fi pierdute sub formă de căldură. Datorită arderii în etape a moleculei de glucoză, numărul moleculelor de ATP formate va fi în final de 38, ceea ce reprezintă o eficiență de aproximativ 40%. Procesul de eliberare și înmagazinare a energiei prin arderea glucozei a fost comparat cu o cascadă, în care apa ajunge treptat la un nivel tot mai scăzut, energia căderii eliberîndu-se în etape (fig. I.4).

Depunerea celor 38 de molecule de ATP are loc în 3 etape succesive ale arderii glucozei și anume:
- 2 molecule în timpul glicolizei;
- 2 molecule în timpul ciclului Krebs;
- 34 de molecule în timpul „fosforilării oxidative“.

Detalierea celor 3 etape în care se depun moleculele de ATP este următoarea:

1. *Glicoliza* cuprinde 10 reacții succesive, prin care molecula de glucoză este desfăcută pînă la acid piruvic. În ciuda numărului mare de reacții ale căii glicolitice, cantitatea de energie eliberată este prea mică pentru a da naștere moleculei de ATP, astfel încît energia produsă se va pierde sub formă de căldură în sistemele metabolice ale celulei (fig. I.5). Există numai 2 reacții din cele 10 în care energia eliberată este mai mare de 8 000 cal. (cantitatea necesară formării unei legături macroergice în molecula ATP), și anume: între acidul 1-3-difosfogliceric și acidul 3-fosfogliceric și între acidul fosfopiruvic și acidul piruvic. Întrucît în etapa de transformare a glucozei în glucozo-6-fosfat și a fructozo-6-fosfatului în fructozo-1-6-difosfat se consumă cîte o moleculă ATP, beneficiul net

al căii glicolitice va fi de 2 mol. ATP pentru fiecare mol. de glucoză utilizată. Vor fi deci înmagazinate 16 000 cal. (2 molecule ATP), în timp ce alte 56 000 cal. vor fi pierdute sub formă de căldură. Eficiența căii glicolitice va fi deci de numai 29%.

Trebuie menționat faptul că în timpul glicolizei anaerobe (etapa a 6-a, de transformare a 3-fosfogliceraldehidei în acid 1,3-difosfogliceric)

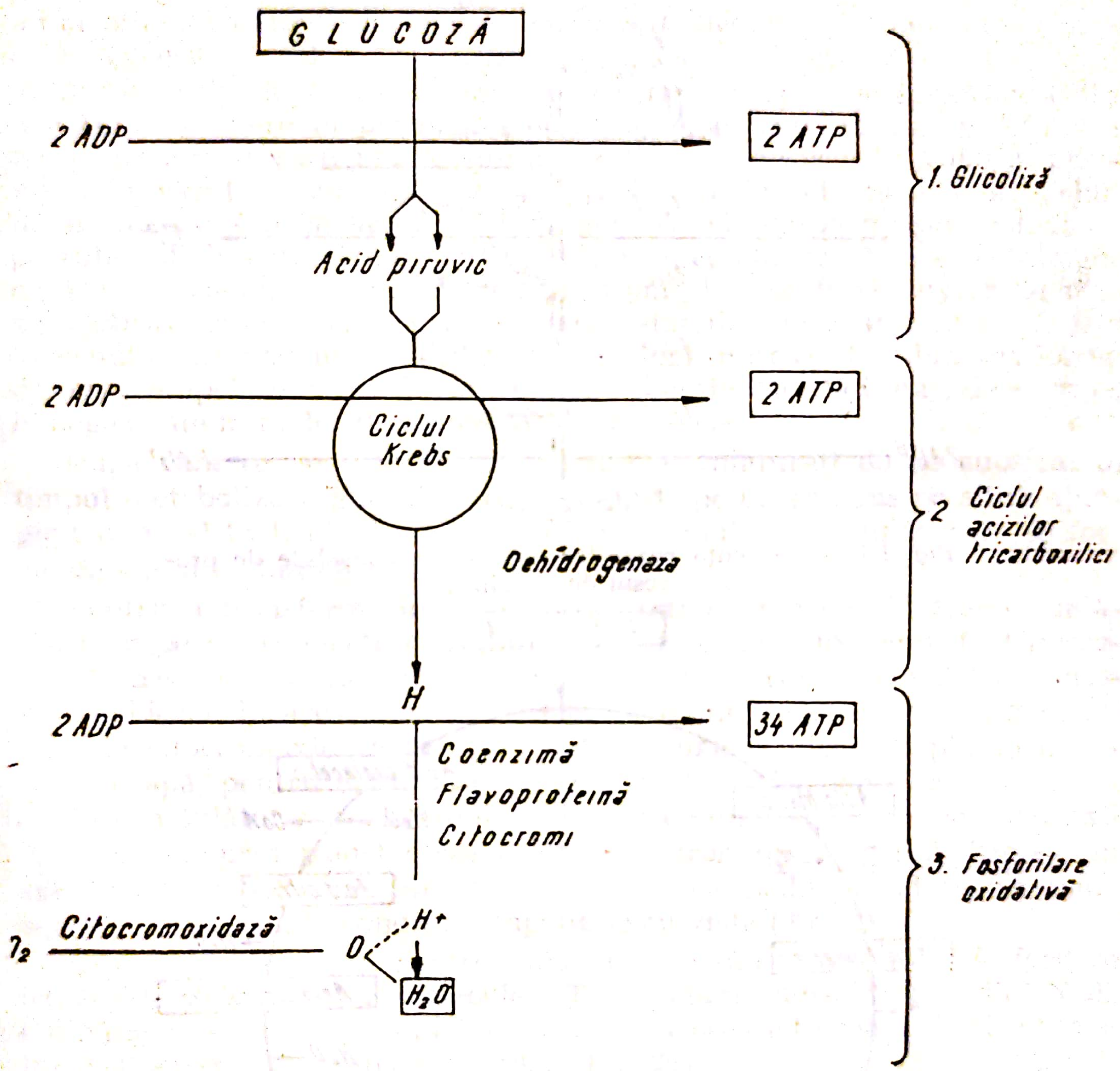

GLUCOZĂ
2 ADP
2 ATP
1. Glicoliză
Acid piruvic
2 ADP
Ciclul Krebs
2 ATP
2 Ciclul acizilor tricarboxilici
Dehidrogenaza
H
2 ADP
34 ATP
Coenzimă
Flavoproteină
Citocromi
3. Fosforilare oxidativă
O₂
Citocromoxidază
O
H+
H₂O

Fig. I.4 — Locul de depunere a celor 38 de molecule de ATP din cursul metabolizării unui mol. de glucoză.

se formează în plus 4 atomi de H, la care se mai adaugă alți 4 atomi de H prin transformarea acidului piruvic în acetil-coenzima A. Oxidarea acestora din urmă în etapa următoare, va da naștere la 6 molecule ATP.

2. *Ciclul acizilor tricarboxilici* este reprezentat de alte 10 reacții succesive, prin intermediul cărora fragmentul acetat al acetil-CoA este degradat la CO_2 și atomi de H, a căror oxidare va da naștere moleculei de apă concomitent cu eliberarea unei mari cantități de energie, înmagazi-

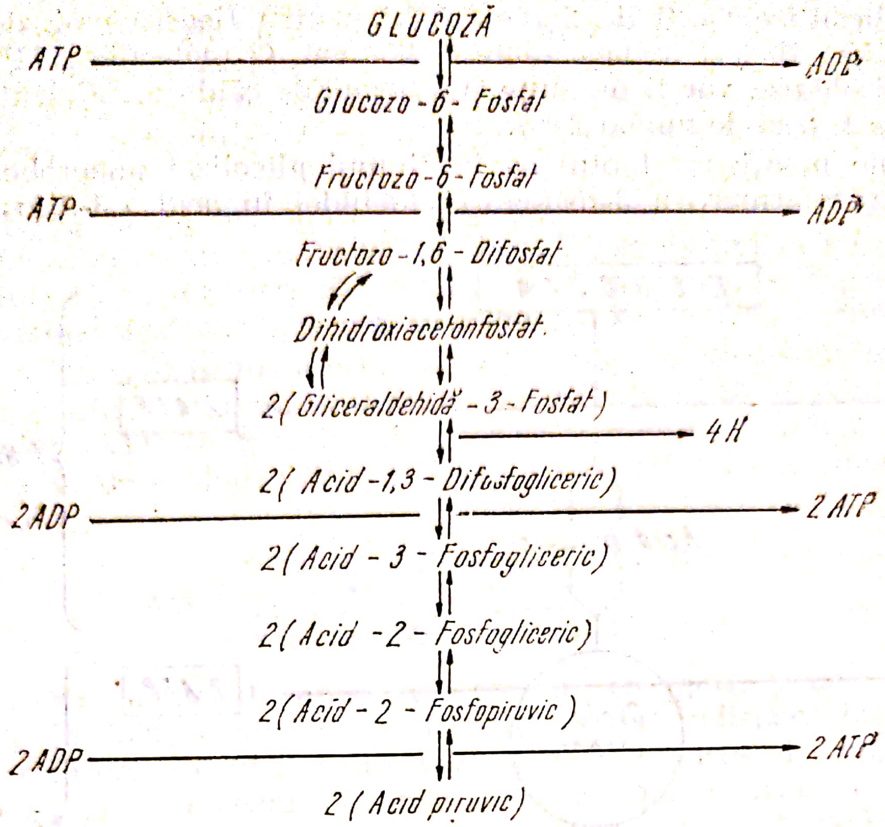

GLUCOZĂ
ATP
ADP
Glucozo-6-Fosfat
Fructozo-6-Fosfat
ATP
ADP
Fructozo-1,6-Difosfat
Dihidroxiacetonfosfat
2(Gliceraldehidă-3-Fosfat)
4H
2(Acid-1,3-Difosfogliceric)
2ADP
2ATP
2(Acid-3-Fosfogliceric)
2(Acid-2-Fosfogliceric)
2(Acid-2-Fosfopiruvic)
2ADP
2ATP
2(Acid piruvic)

Fig. I.5 — Secvența reacțiilor chimice responsabile de procesul de glicoliză.

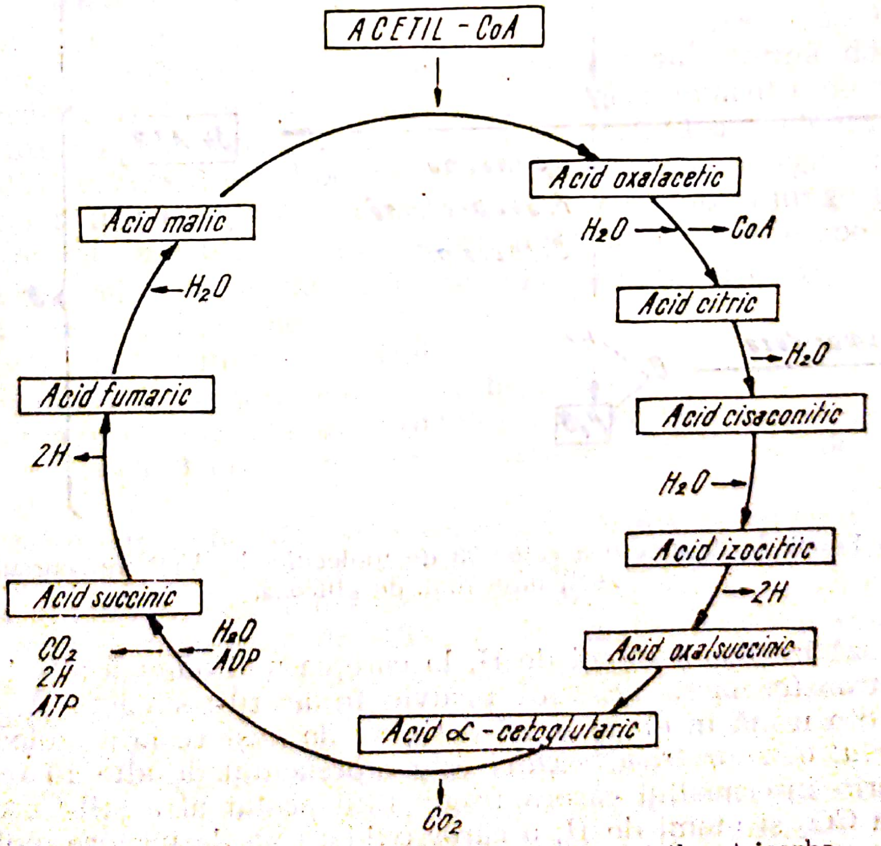

ACETIL-CoA
Acid oxalacetic
H_2O
CoA
Acid citric
H_2O
Acid cisaconitic
H_2O
Acid izocitric
2H
Acid oxalsuccinic
Acid α-cetoglutaric
CO_2
Acid succinic
H_2O
ADP
CO_2
2H
ATP
2H
Acid fumaric
H_2O
Acid malic

Fig. I.6 — Reacțiile chimice ale ciclului acizilor tricarboxilici în care reacția netă este 2-acetil-CoA + $6H_2O + 2ADP = 4CO_2 + 12H + 2CoA + 2ATP$.

nată în moleculele de ATP în etapa următoare — a fosforilării oxidative. În etapele succesive ale ciclului acizilor tricarboxilici vor fi produse 2 molecule CO_2, o moleculă ATP și 6 atomi de H. Pentru o moleculă de glucoză arsă, vor apărea 4 molecule CO_2, 2 molecule ATP și 12 atomi de H (fig. I.6).

În ciclul acizilor tricarboxilici, nu se eliberează cantități mari de energie. O singură moleculă ATP se formează în etapa de transformare a acidului alfa-cetoglutaric în acid succinic (2 molecule ATP pentru o moleculă de glucoză arsă).

3. *Fosforilarea oxidativă* este etapa ultimă și cea mai importantă din punctul de vedere al producției de energie, în care formarea ATP are loc în timpul oxidării hidrogenului rezultat din desfacerea acidului piruvic. Am văzut că din arderea unei molecule de acid piruvic în ciclul Krebs rezultă CO_2 și atomi de hidrogen. Acest hidrogen este preluat de pe substrat de către NAD (DPN), reacție mediată de către o dehidrogenază. Urmează apoi o serie de reacții în lanț, redate după Guyton, la sfîrșitul cărora se realizează transformarea atomilor de H în ioni de H și a oxigenului dizolvat în lichidul celular în ioni hidroxil. Combinarea lor va da naștere apei, moment în care vor fi eliberate cantități mari de energie, înmagazinate în moleculele de ATP.

După cum se vede în fig. I.7, 2 H sînt înlăturați de pe substrat în timpul metabolizării glucozei, sînt trecuți de pe un compus pe altul, ajungînd în final în lichidele celulare la citocromul C, stadiu în care se formează 2 ioni de hidrogen liberi.

Pentru a transforma un atom de H într-un ion de H^+ trebuie înlăturat de pe el un electron, acțiune îndeplinită de citocromul C. Citocromul C trece electronul la citocromul A, care la rîndul său îl trece citocromoxidazei. În acest moment, 2 electroni sînt transferați de la 2 molecule de citocromoxidază la o jumătate de oxigen dizolvat, plus o moleculă de apă, pentru a forma 2 ioni hidroxil. Astfel, ionii de H sînt formați prin înlăturarea electronilor de pe atomii de H, iar ionii hidroxil sînt formați prin transferarea acestor electroni pe oxigenul dizolvat în apă. Cînd acești 2 ioni sînt prezenți în același mediu lichid, ei vor reacționa formînd apa, în condiții compatibile cu viața (30; 43).

În timpul proceselor descrise mai înainte sub termenul de fosforilare oxidativă se formează 3 molecule ATP și anume: una între stadiul NAD (DPN) și flavoproteine, alta între coenzima Q și citocromul C și, ultima, între citocromul C și citocromoxidază (12; 27).

În *concluzie,* făcînd abstracție de cele 2 molecule ATP formate în timpul glicolizei și cele 2 molecule ATP formate în ciclul Krebs, în procesul fosforilării oxidative se formează 34 molecule ATP, care provin din fructificarea celor 24 de atomi de hidrogen, eliberați de pe substrat. 20 dintre aceștia sînt oxidați prin reacțiile oxidative, cu formarea a 30 de molecule ATP. Ceilalți 4 atomi de H, eliberați în etapele anterioare (2 în reacția de trecere a acidului piruvic la acid oxalacetic și 2 în reacția de trecere a acidului succinic la acid fumaric) vor da naștere la 2 molecule ATP (4 molecule ATP, pentru cele 2 molecule de acid piruvic rezultate dintr-o moleculă de glucoză) (36).

Dacă adunăm toate moleculele de ATP formate, vom găsi pentru fiecare mol. de glucoză degradată la CO_2 și H_2O o producție de 38 mol. ATP. Din cele 686 000 cal., cît conține potențial 1 mol. glucoză, vor fi înmagazinate sub formă de ATP 304 000 cal. (38 molecule ATP × 8 000 cal. = 304 000 cal.). Aceasta reprezintă o eficiență globală de 44%, restul de energie (56%) fiind pierdută sub formă de căldură.

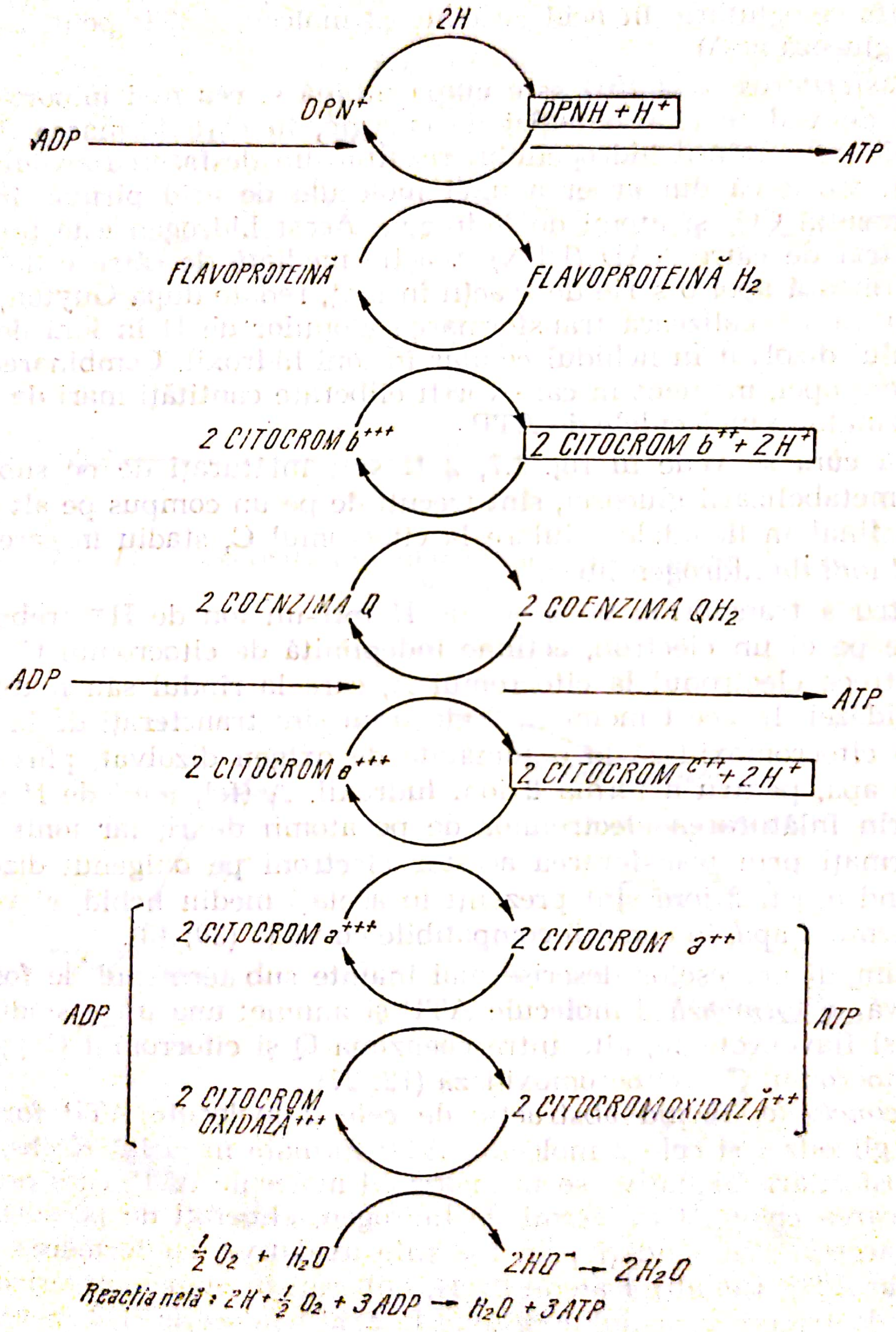

2H
DPN⁺
DPNH + H⁺
ADP
ATP
FLAVOPROTEINĂ
FLAVOPROTEINĂ H₂
2 CITOCROM b⁺⁺⁺
2 CITOCROM b⁺⁺ + 2H⁺
2 COENZIMA Q
2 COENZIMA QH₂
ADP
ATP
2 CITOCROM c⁺⁺⁺
2 CITOCROM c⁺⁺ + 2H⁺
2 CITOCROM a⁺⁺⁺
2 CITOCROM a⁺⁺
ADP
ATP
2 CITOCROM OXIDAZĂ⁺⁺⁺
2 CITOCROMOXIDAZĂ⁺⁺
½ O₂ + H₂O
2HO⁻ → 2H₂O
Reacția netă: 2H + ½ O₂ + 3ADP → H₂O + 3ATP

Fig. I.7 — Procesele chimice ale fosforilării oxidative, arătînd ionizarea hidrogenului și oxigenului și formarea apei și adenozintrifosfatului.

CANTITATEA DE GLUCIDE DIN ORGANISM

Pool-ul sau „masa comună de glucoză“ cum se mai numește cantitatea totală de glucoză din organism, este apreciată de Kreisberg la aproximativ 250 mg/kgcorp, ceea ce înseamnă în valoare absolută, pentru un subiect de 70 kg, 17,5 g. Aceasta se află în continuă mișcare, în fiecare minut cheltuindu-se o anumită cantitate, ce va fi rapid înlocuită, astfel încît concentrația sa în diferitele lichide ale organismului rămîne constantă. Cînd concentrația glucozei este constantă, producția și utilizarea sînt echilibrate. Intensitatea lor este apreciată prin mărimea *turnover*-ului. Ritmul acestuia este de cca 100—120 mg/kgcorp/oră, ceea ce înseamnă la un subiect de 70 kg un *turnover* de 180 g/24 de ore.

Evident, valoarea de 17,5 g a „masei comune de glucoză“ se referă numai la glucoza liberă și nu la glucoza depozitată sub formă de glicogen. Chiar dacă ținem seama de cantitatea totală a hidraților de carbon, valoarea lor nu depășește 0,3% din greutatea corpului, corespunzînd în valoare absolută la aproximativ 370 g (tabelul I.1).

Tabelul I.1

Compoziția chimică a unui om de 70 kg
(după Jacquot și Trémolières, 1970)

	kg	%
Apă	46,2	67
Proteine	11,1	15,7
Lipide	9,0	12,0
Glucide	0,2	0,3
Cenușă	3,5	5

După cum rezultă din tabel, în raport cu proteinele și lipidele, cantitatea totală a hidraților de carbon este foarte mică. Echivalentul lor caloric este reprezentat de 370×4,1=1 517 cal. Fără un aport alimentar, acestea nu pot asigura nici jumătate din cele 2 800 cal. necesare unui subiect de 70 kg care duce o activitate sedentară. Este evident că în condițiile unei rații alimentare mixte, echilibrate, în care 30% din calorii sînt asigurate de lipide și 20% de proteine, cea mai mare parte a acestora (în special a lipidelor) trebuie să asigure necesarul caloric prin utilizarea lor în scop energetic. Acest lucru se face prin transformarea lor în prealabil în unități biochimice mici, asemănătoare celor care derivă din glucoză.

Cea mai mare parte a glucidelor organismului (aproximativ 2/3 din cele 370 g) se găsește sub formă de glicogen în mușchii scheletici, cardiac și în mușchii netezi. Ele reprezintă depozite mobilizabile, în condiții de urgență. O cantitate mică (aproximativ 1/3) este prezentă în dispozitivele de prelucrare (ficat) și de distribuție (lichidele extracelulare). În fine, cantități mici de glucide se găsesc în toate celulele.

REPARTIȚIA GLUCOZEI ÎN ORGANISM

Datorită difuzibilității sale bune, după 60 de minute de la injectarea unei cantități de glucoză i.v., aceasta se găsește repartizată în toate sectoarele hidroosmolare ale organismului. Repartiția este însă inegală datorită cîtorva factori: a) transportul prin membranele celulare, reprezintă un mecanism activ, facilitat de insulină; aceasta face ca, intracelular, concentrația glucozei să fie mult mai mică decît extracelular, fapt la care contribuie și continua sa metabolizare, care are loc la acest nivel; b) fac excepție de la această regulă celulele cerebrale, eritrocitele, celulele hepatice și cele ale insulelor Langerhans, la nivelul cărora concentrația glucozei este egală cu cea sanguină, trecerea prin membranele lor făcîndu-se printr-un proces pasiv; c) concentrația glucozei într-un compartiment, la un moment dat, este consecința a două procese: unul de reînnoire a glucozei, îndeplinit de ficat prin vărsarea continuă în circulație a unei cantități variabile, în raport cu necesitățile tisulare, iar altul de consum continuu periferic la nivelul celulelor. În mod normal, între intrările și ieșirile de glucoză din compartimentul extracelular există un echilibru, care face ca valorile glicemiei să rămînă constante. Se apreciază că la cîine, de exemplu, viteza de intrare și de ieșire a glucozei este de cca 2—5 mg/kgcorp/min. La om, calculul consumului periferic de glucoză, se poate face prin tehnica preconizată de Conrad: se administrează glucoză 50% și se urmăresc modificările glicemiei recoltate la 10, 20, 30, 45 și 60 de minute de la introducerea glucozei. Valorile glicemiei permit calcularea constantei K (coeficientul de asimilare periferică a glucozei) și a constantei C (exprimarea cantitativă a consumului periferic de glucoză în g/kgcorp/oră). La subiecții normali, valorile constantei K sînt în medie 1,63±0,025, iar valorile constantei C exprimate în g/kgcorp/oră, sînt de 0,30±0,012. În diabetul zaharat, aceste constante se modifică în raport cu stadiul de evoluție a bolii.

Faptele de mai sus explică de ce distribuția glucozei marcate se face în numai aproximativ 30% din greutatea corpului. Cu excepția țesuturilor menționate mai sus, în care difuziunea glucozei se face liber, în raport cu concentrația plasmatică, această substanță poate fi considerată ca extracelulară. În cele ce urmează, vom analiza datele existente privind concentrația glucozei în sînge, în lichidul interstițial și în lichidele intracelulare (25).

Concentrația glucozei în sînge (glicemia). La un subiect normal, glicemia variază între 60 și 100 mg%. Valorile glicemiei găsite de diferiți autori diferă, într-o măsură importantă, în funcție de metodele de analiză chimică.

În tabelul I.2 sînt redate valorile medii obținute, utilizînd șase metode de dozaj.

Datorită conținutului mai mic de apă în eritrocite față de plasmă, concentrația glucozei diferă în interiorul și în afara globulelor roșii; la un eșantion de sînge total, cu glicemie de 100 mg%, concentrația glucozei în plasma sîngelui respectiv este de 115 mg% (44).

Trecerea sîngelui prin țesuturi permite extragerea de către acestea a unei cantități de glucoză, astfel încît concentrația ei în sîngele venos va fi ceva mai mică (în medie cu 4—5 mg%). Această diferență arterio-

Tabelul I.2

Valorile medii ale glicemiei, obținute prin diferite metode

Metoda	Valoarea glicemiei (g/l)
Metoda Folin-Wu	1
Metoda Nelson-Somogyi	0,8—1
Metoda Bandin-Lewin	0,8—0,9
Metoda Hagedorn-Jensen	0,8—0,9
Metoda cu glucozooxidază	0,6—0,7
Metoda cu ortotoluidină	0,7—0,8

venoasă variază în funcție de utilizarea periferică a glucozei și, de asemenea, de debitul sanguin prin țesuturile respective în momentul recoltării. La o utilizare periferică constantă, creșterea fluxului sanguin scade proporțional diferența arterio-venoasă, în timp ce scăderea fluxului sanguin o crește.

Glucoza sanguină (exceptînd pe cea din vena portă, care în perioada postprandială în cea mai mare parte provine din absorbția intestinală) rezultă din glicogenul hepatic. Cantități mici mai pot fi furnizate de către rinichi. După cum vom vedea pe larg, ficatul fabrică glucoză din următoarele surse: din glicogenul sintetizat de el însuși fie din glucoza alimentară, fie din alte materiale glucidice (glicogenoformare), fie din materiale neglucidice de origine lipidică sau protidică (neoglicogenoformare). Astfel, paralel cu fluxul continuu de glucoză către țesuturi, nivel la care este utilizată în activitatea celulară, există un flux la fel de important ficat-sînge (fig. I.8). Evident, valoarea glicemiei prin ea însăși nu indică inten-

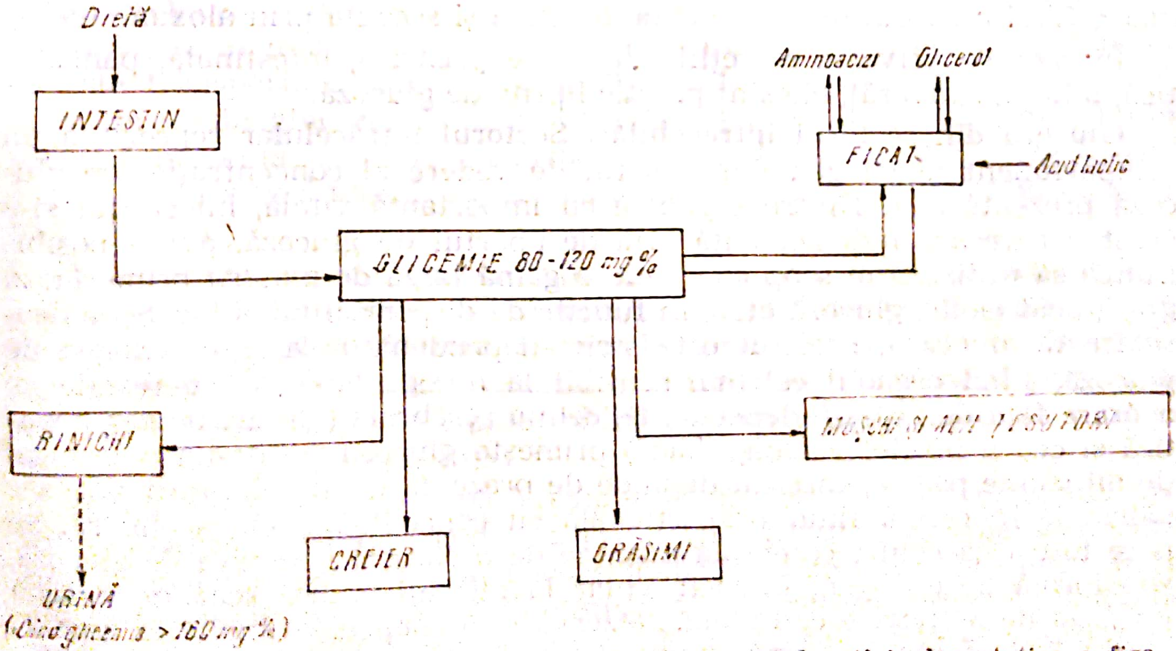


Fig. I.8 — Homeostazia glucozei sanguine cu ilustrarea funcției glucostatice a ficatului.

sitatea acestui dublu flux (din ficat către interstițiu și din interstițiu către celulă), ci numai echilibrul care există (glicemie în limitele normale) sau, dimpotrivă, dezechilibrul, prin preponderența mecanismelor ce asigură aportul, comparativ cu cele ce asigură utilizarea (dezechilibru manifestat prin hiperglicemie) sau dimpotrivă, prin preponderența celor ce asigură utilizarea în raport cu cele ce asigură aportul (dezechilibru manifestat prin hipoglicemie).

Glucoza din spațiile lacunare. Întrucît glucoza difuzează ușor prin membrana capilară, concentrația ei extracelulară va fi egală, indiferent că este vorba de lichidul intravascular sau cel interstițial. Avînd în vedere că la un subiect de 60 kg volumul lichidului interstițial este de cca 11 l, cantitatea totală a glucozei în acest sector lichidian este de cca 10—11 g. Menținerea constantă a concentrației de glucoză la acest nivel este importantă, deoarece ea constituie sursa imediată pentru celulele cu care vine în contact. Ea nu poate fi considerată o adevărată „rezervă" de glucoză, întrucît concentrația sa variază în același sens cu glicemia plasmatică, iar cantitatea prezentă aici, chiar dacă ar fi consumată în întregime (ceea ce nu este posibil), nu ar acoperi necesarul celular decît pentru o perioadă foarte scurtă de timp.

În limfă, lichidul sinovial, transsudate și lichidele de edem, concentrația glucozei este identică cu cea din plasmă. În lichidul cefalorahidian, concentrația glucozei reprezintă numai 60—70% față de cea plasmatică, această proporție păstrîndu-se și în cazurile în care în acest din urmă sector concentrația crește sau scade. Diferența de concentrație a glucozei între lichidul cefalorahidian și plasmă nu a fost explicată satisfăcător pînă în prezent. Același lucru se poate spune și despre diferența de concentrație, de același ordin și de același sens cu cea din lichidul cefalorahidian, care se întîlnește în umoarea apoasă a ochiului. Explicația acestei diferențe de concentrațe este cu atît mai dificilă, cu cît pe animal s-a demonstrat că viteza de pătrundere a glucozei în umoarea apoasă este mare, fiind crescută de 3—4 ori de insulină și scăzută prin aloxan.

În ceea ce privește secrețiile digestive (gastrică, intestinală, pancreatică, biliară, salivară), ele sînt practic lipsite de glucoză.

Glucoza din sectorul intracelular. Sectorul intracelular reprezintă un compartiment neomogen din punctul de vedere al concentrației de glucoză prezente aici. Dintre organele cu importanță vitală, miocardul și-a creat o oarecare independență față de aportul de glucoză, avînd posibilitatea să utilizeze în scop energetic o gamă largă de materii prime (acizi grași, acid lactic, glucoză etc.), în funcție de disponibilitatea lor. Spre deosebire de miocard, creierul este strict dependent de aportul exogen de glucoză, fiind organul cel mai sensibil la hipoglicemie. Ca o reacție de apărare față de această dependență, celula cerebrală (alături de cea hepatică și cea a insulelor Langerhans) primește glucoza printr-un mecanism de difuziune pasivă, care nu depinde de prezența insulinei, cantitatea care pătrunde în celulă fiind proporțională cu concentrația extracelulară. Se pare totuși că celula cerebrală dispune de o oarecare rezervă de glucoză, sub formă de glicogen, întrucît, chiar la glicemii foarte scăzute persistă un grad de activitate cerebrală. Rezerva de glicogen, evaluată la aproximativ 2 g în caz de comă, este suficientă pentru a menține activitatea cerebrală, întrucît în această situație consumul de glucoză scade cu mult sub consumul normal, apreciat la 60 mg/min. În plus, este posibil ca creierul să poată utiliza, în scop energetic, o parte din aminoacizii intracelulari, întrucît calea inversă, de utilizare a glucozei în sinteza unor aminoacizi (alanină, acid glutamic, acid aspartic) a fost demonstrată la nivelul creierului, utilizînd glucoză marcată (4).

La nivelul ficatului, organ metabolic de primă importanță, transportul glucozei prin membrana celulară se face de asemenea pasiv, în raport cu concentrația plasmatică. Prin poziția sa în aval de tubul digestiv, ficatul captează o mare cantitate din glucoza care vine pe calea venei porte, în perioada postprandială, ceea ce face ca în celula hepatică concentrația glucozei să fie superioară față de cea din circulația sistemică. Întrucît o creștere mai mare a concentrației de glucoză la acest nivel ar modifica presiunea osmotică intracelulară, cea mai mare parte din glucoza captată este stocată sub formă de glicogen. Deși insulina nu are efect asupra transportului de glucoză în celula hepatică, ea poate influența ritmul de captare a substratului neoglucogenezei din aminoacizi (1 : 6).

În alte organe, concentrația intracelulară a glucozei este mult mai mică decît concentrația plasmatică. În mușchi (care cantitativ reprezintă 40% din greutatea corpului), metabolismul glucidic are de asemenea cîteva particularități: a) deși concentrația de glucoză este mică, el dispune de rezerve importante de glicogen, folosite în mod exclusiv pentru asigurarea metabolismului local; glicogenul nu este eliberat sub formă de glucoză în circulație nici în cele mai severe hipoglicemii; b) utilizarea glicogenului muscular se face în raport cu disponibilitatea de glucoză venită pe cale sanguină; Ehrenstein, Emans și Müller au arătat că glicogenul muscular scade cu 35% în timpul unui efort muscular prelungit fără administrare concomitentă de glucoză și cu 26% cînd paralel se administrează glucoză în perfuzie, cu un ritm de 0,3 g/kgcorp/oră; c) datorită condițiilor de anaerobioză în care se efectuează travaliul muscular, concentrația acidului lactic în mușchi este crescută (100 mg%). Cea mai mare parte a sa este transportată către ficat, pentru a fi în parte oxidată, în parte reconvertită în glucoză; d) depunerea glicogenului la nivelul mușchiului necesită prezența insulinei, în diabetul zaharat cantitatea sa este scăzută în raport cu severitatea bolii, crescînd evident după tratamentul cu insulină (24; 25).

În celelalte organe, concentrația glucozei pare a fi proporțională cu cea plasmatică. La nivelul plămînului, ea asigură consumul, apreciat a fi de 0,53—0,64 g glucoză/g/oră. La nivelul țesutului subcutanat, în condițiile disponibilității glucozei, aceasta este transformată în acizi grași. Postul sau regimul bogat în lipide inhibă această transformare, în timp ce insulina o stimulează (28; 43).

În fig. I.9 reprodusă după Trémolières și Derache, sînt rezumate distribuția glucozei și forma sa de rezervă — glicogenul — în organism. După cum se poate observa, masa glucozei hepatice este mai mare decît cea a glucozei sanguine, avînd posibilitatea să compenseze orice tendință de modificare a glicemiei. Întrucît glucoza hepatică se află în echilibru dinamic cu glicogenul hepatic (a cărui concentrație este mare), eficiența acestui mecanism homeostatic al glicemiei este mult crescută. Datorită posibilităţilor de a stoca o mare cantitate de glicogen, muşchiul poate contribui la îndepărtarea din circulaţie a unei cantităţi apreciabile de glucoză, deşi acest proces este mai lent ca acela care are loc în ficat. Acelaşi rol este îndeplinit şi de ţesutul subcutanat, care de data aceasta transformă glucoza în acizi graşi.

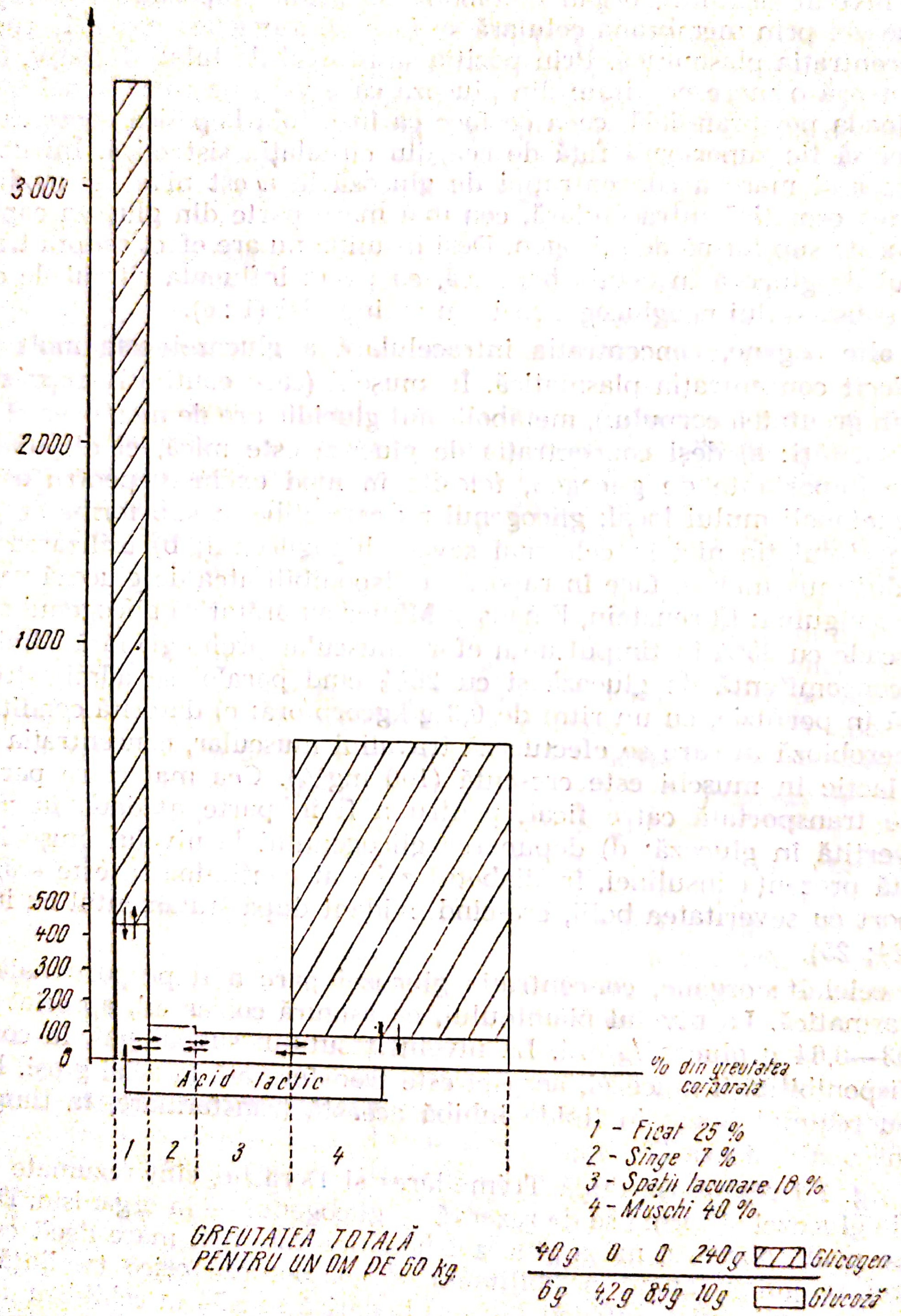


Fig. I.9 — Schemă arătînd importanţa relativă a principalelor mase glucidice din organism (concentraţia şi greutatea totală).

BILANȚUL METABOLIC AL HIDRAȚILOR DE CARBON

APORTUL DE GLUCOZĂ

A. **Aportul exogen.** O alimentație echilibrată (tabelul I.3) furnizează odată cu glucidele aproximativ 50% din caloriile necesare, ceea ce înseamnă, pentru un subiect de 70 kg, 5—6 g/kgcorp și, în valoare absolută 400 g hidrați de carbon.

Tabelul I.3

Raportul dintre principiile alimentare la un subiect adult cîntărind 70 kg (în condiții bazale)

Principiul alimentar	Procente din aportul caloric	Cantitatea în g/kgcorp	Cantitatea în valori absolute (g)	Număr de calorii
Glucide	50	5—6	400	1 600
Lipide	30	1,5	105	945
Proteine	20	1	70	280

Unitatea de bază a hidraților de carbon este monozaharidul, care poate cuprinde în molecula sa de la 2 la 7 atomi de carbon.

În alimente, monozaharidele se găsesc de regulă polimerizate, ca amidon (cel mai frecvent), pectine și dextrine.

În afară de amidon, o altă sursă frecventă de hidrați de carbon este reprezentată de dizaharide (zaharoză și lactoză).

a) *Digestia glucidelor* introduse din mediul extern în organism sub formă de monozaharide, dizaharide și polizaharide începe în gură și se continuă în stomac și intestin. Întrucît, practic, singura formă de absorbție a glucidelor este monozaharidul, dihazaridele și polizaharidele suferă un fenomen de hidroliză. Aceasta se realizează prin adăugarea unei molecule de apă la fiecare legătură ruptă între 2 monozaharide — reacție catalizată de enzimele digestive (14).

În gură, sub influența ptialinei (alfa-amilaza salivară) amidonul este transformat în maltoză. Procesul de transformare a amidonului are loc și în intestin, sub influența amilazei pancreatice și intestinale. Amidonul suferă un proces treptat de degradare: amidon→amilodextrine→eritrodextrine→acrodextrine→maltoză→glucoză. Enzimele care intervin în aceste transformări sînt alfa-amilaza, care acționează asupra amilozei, scindînd legăturile 1—4 glucozidice, și beta-amilaza care degradează amiloza complet pînă la maltoză.

Din degradarea amilopectinei (atacată de beta-amilază), rezultă în final maltoza, descompusă sub influența maltazei în două molecule de glucoză.

Zaharoza este de asemenea descompusă sub influența invertazei într-o moleculă de glucoză și una de fructoză, iar lactoza este descompusă sub acțiunea lactazei într-o moleculă de glucoză și una de galactoză.

După cum se observă în fig. I.10, în final vor rezulta monozaharidele — glucoză, galactoză și fructoză. Întrucît ambele monozaharide ale maltozei sînt reprezentate de glucoză, ca și jumătate din moleculele de lactoză și zaharoză, este explicabil de ce glucoza reprezintă 80% din monozaharidele rezultate din digestie, galactoza și fructoza reprezentînd cîte 10%.

Digestia glucidelor de către dizaharidaze are loc la nivelul epiteliului intestinal și mai puțin în lumenul intestinului, unde slaba activitate enzimatică este legată de descuamarea superficială a celulelor mucoase, care se elimină și se reînnoiesc în 1—2 zile. Principala activitate dizaharidazică are loc la nivelul „marginii în perie“ realizată de microvilozitățile intestinului subțire. Acestea au o suprafață disponibilă pentru digestie-absorbție de circa 200 m^2.

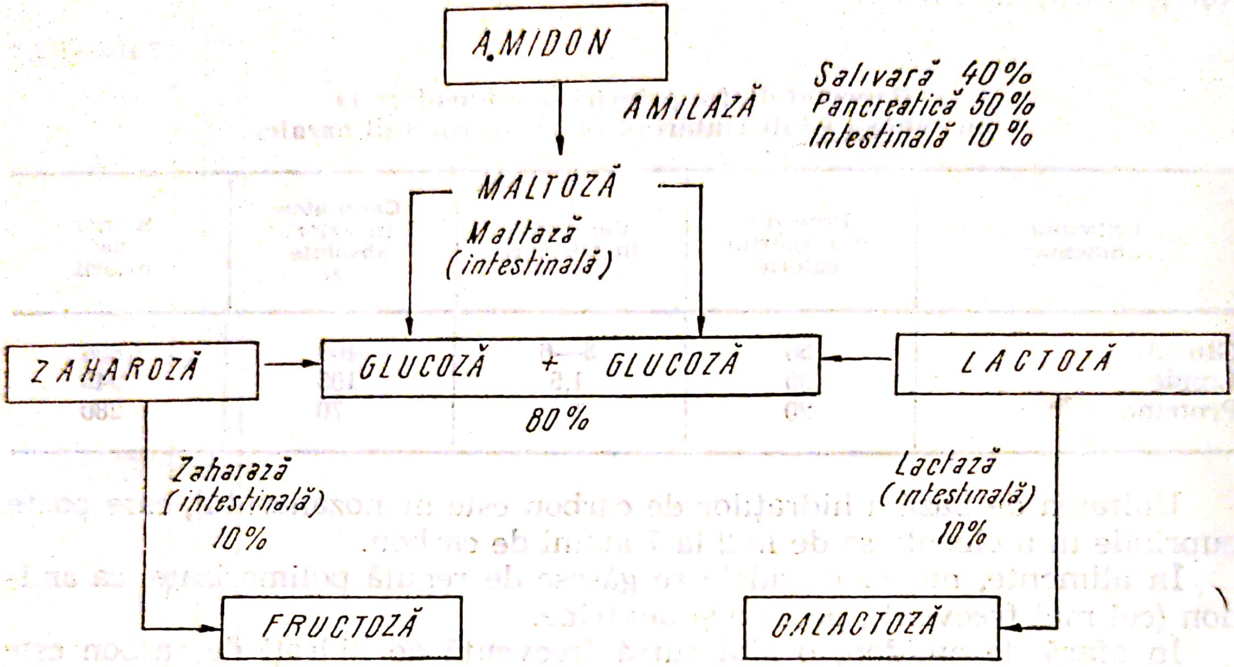


Fig. I.10 — Transformarea enzimatică a glucidelor în monozaharide.

Activitatea enzimatică este maximă la nivelul epiteliului primelor anse jejunale. După cum arată însă Dalquist, există unele diferențe privind intensitatea procesului de digestie-absorbție; pentru zaharoză, digestia începe în partea inferioară a duodenului și este maximă în ileon; pentru maltoză, este maximă în jejun și se termină în partea superioară a ileonului; pentru lactoză, ea începe în duoden și se termină înaintea extremității inferioare a ileonului (22).

b) *Absorbția intestinală a glucidelor* se face în strînsă legătură cu digestia. Forma de absorbție a glucidelor este monozaharidul. Dizaharidele pot fi absorbite prin epiteliul intestinal, dar numai în cantitate mică. Ingestia unor cantități mari de zaharoză sau lactoză poate fi urmată de apariția de lactozurie și zaharozurie. Acestea se datoresc pătrunderii lor în circulație prin peretele intestinal, întrucît ele pot fi evidențiate în circulația portală. Dintre dizaharide, maltoza nu poate fi niciodată evidențiată în circulația portală, întrucît maltaza intestinală este foarte activă, desfăcînd rapid dizaharidul. Dizaharidele se absorb lent, prin procese inactive, insensibile la florizină.

Mecanismul absorbției intestinale a glucidelor nu este complet elucidat. Se știe că dintre monozaharide 14 sînt absorbite activ, împotriva gradientului de concentrație și cu cheltuială de energie. În acest mod se absorb glucoza şi galactoza, care reprezintă aproximativ 90% din monozaharidele ce rezultă din digestia intestinală a glucidelor furnizate de o alimentaţie obişnuită. Alte 35 de monozaharide, dintre care fac parte fructoza şi pentozele, reprezentînd aproximativ 10% din monozaharidele ce rezultă din digestia intestinală a glucidelor, se absorb pasiv, ca rezultat al difuziunii simple, în sensul dictat de forţele osmotice create de o diferenţă de concentraţie de o parte şi de alta a peretelui intestinal (14).

Absorbţia pasivă a „ozelor“ se face mult mai lent decît absorbţia activă. Dacă se ia ca referinţă viteza de absorbţie a glucozei notată cu 100, cea a galactozei este de 110 (ambele beneficiază de mecanismul de transport activ), în timp ce monozaharidele transportate pasiv au un ritm de absorbţie mult mai mic (fructoza 43, manoza 19, xiloza 15, arabinoza 9). Întrucît viteza de difuziune a monozaharidelor transportate prin mecanism pasiv diferă, pentru unele dintre ele (de exemplu fructoza) s-a sugerat existenţa unui mecanism de difuziune facilitată (10; 11).

Absorbţia activă este modalitatea cea mai importantă de transport al monozaharidelor din lumenul intestinal în circulaţia portală.

Mecanismul absorbţiei active nu este cunoscut în mod cert.

Indiferent de mecanismul intim de transport al glucozei, absorbţia acesteia se face în 2 etape succesive: pătrunderea monozaharidului în celula intestinală (proces evaluat în funcţie de viteza de dispariţie a monozaharidului din lumenul intestinal (12) şi acumularea monozaharidului împotriva gradientului de concentraţie, etapă esenţială, necesitînd consum energetic, care permite trecerea sa în torentul circulator (35).

În sfîrşit, trebuie avut în vedere faptul că timpul scurs pînă la absorbţia monozaharidelor din intestin depinde de mulţi factori şi anume de:

— ritmul lor de pătrundere în intestinul subţire (factor dependent de mobilitatea gastrică, funcţia sfincterului piloric, compoziţia bolului alimentar);

— compoziţia regimului alimentar (existînd o oarecare proporţie între diferite substanţe nutritive la nivelul suprafeţelor de absorbţie);

— starea mucoasei intestinale şi durata contactului între glucid şi mucoasă (procesele inflamatorii pot împiedica absorbţia normală a glucidelor, iar accelerarea tranzitului poate face ca o parte din glucidele ingerate să ajungă în colon înainte de a fi absorbite;

— aportul de vitamine, în special din grupa B (tiamină, acid pantotenic şi piridoxină) care facilitează absorbţia pentozelor;

— funcţia normală a glandelor endocrine (în special tiroida şi corticosuprarenala) (17).

B. **Aportul endogen.** Cu excepţia glucozei care circulă în vena portă şi care în parte este determinată de absorbţia intestinală a hidraţilor de carbon, glucoza prezentă în sistemul circulator şi care ajunge apoi prin intermediul spaţiilor interstiţiale în celulă este de origine exclusiv hepatică. La nivelul organelor şi în special al ţesutului muscular există o cantitate apreciabilă de glicogen, care poate furniza glucoză pentru metabolismul celulelor respective, dar care nu poate fi eliberată în circulaţie în vederea menţinerii constante a glicemiei. Aşa se explică prezenţa unei cantităţi mari de glicogen în muşchii cîinilor hepatectomizaţi, la care hipoglicemia este marcată. Deşi se pare că rinichiul de asemenea poate furniza o anumită cantitate de glucoză, practic singurul organ care menţine constant nivelul glucozei sanguine este ficatul (19). S-a demonstrat că aceste două organe prezintă o serie de particularități care le permit rolul de furnizor. Singurele organe care conțin fosfataza ce permite scindarea glucozo-6-fosfatului în glucoză liberă (transportabilă) în circulație și fosfat anorganic sînt ficatul și rinichiul (2; 34). Cantitatea de glucoză prezentă ca atare la nivelul ficatului este destul de mică, astfel încît fără un aport continuu exogen și, după cum vom vedea și endogen, glicemia nu ar putea fi menținută în limite normale. Aportul exogen de glucide nu este suficient, în primul rînd datorită faptului că el este discontinuu și deseori disproporționat în raport cu necesitatea menținerii constante a glicemiei sanguine (29). Pentru aceste motive, la nivelul ficatului s-au creat o serie de mecanisme care permit organismului o independență față de aportul exogen, cel puțin pentru o perioadă de timp (39; 40). Aceste mecanisme pot fi de două feluri: a) primul, glicogenogeneza, compensează aportul exogen discontinuu de glucoză; glucoza este stocată sub formă de rezervă rapid metabolizabilă, rezervă care apoi poate furniza, în timp, glucoza necesară menținerii constante a glicemiei; b) al doilea, gluconeogeneza compensează aportul insuficient de glucide din alimentație și permite sinteza endogenă de glucoză din materiale neglucidice (proteine și lipide), sinteză posibilă datorită interconexiunilor existente între cele 3 metabolisme: glucidic, protidic și lipidic. Aceste mecanisme au ca etapă finală, la nivelul ficatului, formarea de glicogen (30; 39; 46).

a) *Interconversiunea dintre metabolisme*. O alimentație rațională, care să mențină organismul într-un echilibru biologic, trebuie să respecte nu numai o anumită cantitate de principii alimentare (însumînd un anumit număr de calorii), ci și anumite proporții între ele (9). De multe ori însă, aceste raporturi nu sînt respectate, existînd, de exemplu, un exces de glucide și un aport insuficient de lipide sau proteine. Pentru o astfel de eventualitate, organismul și-a creat un mecanism biochimic adaptativ, prin care un principiu alimentar poate să se transforme în altul pe calea unor reacții reversibile, în care apar o serie de produși intermediari comuni (fig. I.11). Fenomenul de interconversiune, acționînd într-un sens sau altul, poate face să apară sau să dispară cantități apreciabile de glucide, lipide sau proteine (41). Deși nu există o metodă directă de măsurare a acestor schimburi, putem aprecia mărimea lor în mod indirect, prin determinarea coeficientului respirator (produsul dintre bioxidul de carbon eliminat și oxigenul consumat). Măsurînd absorbția de oxigen eliminarea de acid carbonic și de azot urinar, este posibilă calcularea cantității de glucide, proteine și lipide utilizate în scop energetic (20). În acest calcul se are în vedere faptul că proteinele conțin 16% azot. Pornind de la azotul urinar și cunoscînd cantitățile de C, O și H conținute în proteine, se calculează oxigenul necesar pentru arderile lor și cantitatea de acid carbonic care rezultă. Aceste cantități se scad din cantitățile totale de oxigen și acid carbonic, care se măsoară direct. Se obține în acest fel „coeficientul respirator corijat". El corespunde combustiei glucidelor și lipidelor, și întrucît primele au un coeficient respirator de 1, iar lipidele de 0,7, un calcul simplu permite cunoașterea participării fiecăreia dintre ele. Valoarea participării fiecărui element este aproximativă, tocmai datorită interconversiunii posibile între principiile alimentare (28). De exemplu, prin transformarea acizilor grași în glucide, va exista o cantitate de oxigen consumat fără o pierdere de CO_2 în cantitate echivalentă. După un prînz bogat în hidrați de carbon, de exemplu, o creștere a coeficientului respirator indică de obicei o creștere a participării glucidelor la combustii. Aceleași modificări ale coeficientului respirator pot fi date însă de o transformare a glucidelor în lipide, întrucît un compus bogat în oxigen va fi transformat într-un compus sărac în oxigen, o cantitate din acesta din urmă fiind pusă la dispoziția proceselor metabolice. Reiese deci că transformarea glucidelor în lipide crește coeficientul respirator (care poate ajunge la 1,7).

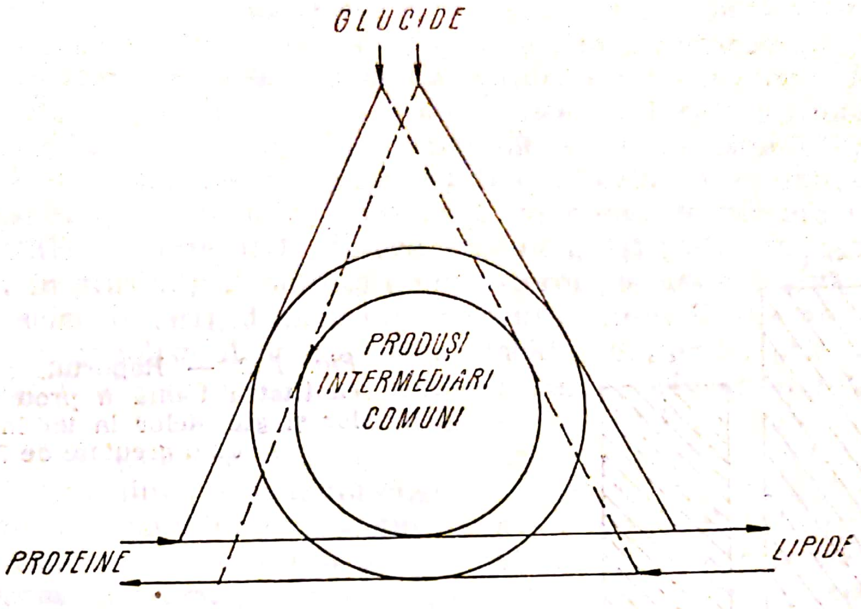


Fig. I.11 — Schema generală a interconversiunii dintre metabolismele glucidic, lipidic și proteic.

Formula de calcul a coeficientului respirator (RQ) este:

$$RQ = \frac{CO_2 \text{ format (în volume)}}{O_2 \text{ consumat (în volume)}}$$

Pentru glucide, oxidate pe baza reacției $C_6H_{12}O_6 + 6O_2 = 6CO_2 + 6H_2O$, coeficientul respirator este egal cu 1 (cantitatea de CO_2 produs este egală cu cantitatea de O_2 consumat).

Pentru proteine și lipide, caz în care cantitatea de oxigen consumată este mai mare decît cantitatea de bioxid de carbon produsă, coeficientul respirator este mai mic, 0,8 pentru proteine și 0,7 pentru lipide (45).

Procesul de transformare a proteinelor și lipidelor în glucide are loc chiar în condițiile unui regim alimentar echilibrat. Căile metabolice de interrelație între cele 3 metabolisme care există deci în mod normal se pare că asigură un echilibru dinamic permanent între cele 3 principii de bază, existînd o predominanță a proceselor de transformare a proteinelor și mai ales a lipidelor în glucide. Aceasta se datorează la două cauze: 1. în condițiile unui regim alimentar echilibrat aportul de hidrați de carbon nu asigură singur nevoile energetice ale organismului. Cele 300 g hidrați de carbon acoperă numai jumătate din necesarul caloric al unui subiect pe 24 de ore; 2. cantitatea de glucide din organism este de 40—50 de ori mai mică decît cea a proteinelor și lipidelor (fig. I.12), astfel încît întregul capital glucidic al organismului nu poate asigura energia necesară decît pentru mai puţin de 12 ore. În această situaţie, sensul reacţiilor metabolismului lipidic (element esenţialmente energetic) şi, într-o mai mică măsură, al metabolismului protidic va fi canalizat către ciclul acizilor tricarboxilici în vederea acoperirii unui procent important din necesarul caloric. Acest lucru se petrece în condiţiile unui regim alimentar echilibrat. În condiţiile unui dezechilibru alimentar calitativ, sensul transformărilor (de la proteine şi lipide către glucide sau invers) va fi dictat de excesul unui principiu alimentar (sens centrifug) sau de insuficienţa sa (sens centripet).

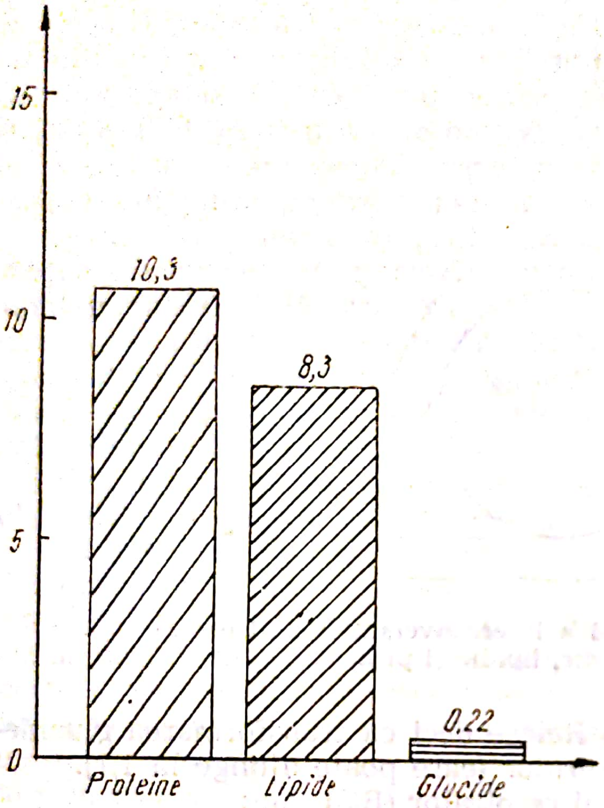


Fig. I.12 — Raportul existent între cantitatea totală a proteinelor, lipidelor şi glucidelor la un individ normal cu o greutate de 70 kg.

Marea importanţă a glucidelor în schimburile intermetabolice se datorează, în primul rînd, rolului lor energetic de primă urgenţă, graţie arderii rapide a moleculei de glucoză prezentă în toate celulele organismului. Aşa se explică de ce metabolismul glucidic este prevăzut cu mecanisme de reglare puternice şi multiple, care, în mod indirect, dictează şi sensul reacţiilor de schimb cu proteinele şi lipidele. Aceste schimburi sînt posibile datorită existenţei unei etape metabolice finale comune, care porneşte de la acetil-CoA. Conform legii „izodinamiei“, principiile alimentare se pot înlocui reciproc, în concordanţă cu cantitatea de căldură pe care o produc prin ardere. În medie, valorile căldurii de ardere pentru cele 3 principii alimentare sînt arătate în tabelul I.4.

Tabelul I.4.

Cantitatea de căldură produsă de cele 3 principii alimentare (în kcal/g)

Glucide	4.1
Proteine	4,1
Lipide	9,3

Unitatea de măsură a energiei, sau cum o numește Karlson „valența curentă" a energeticii organismului, poate fi molecula de ATP. Numărul cel mai mare de astfel de molecule apare la nivelul fosforilării oxidative, ultima etapă a ciclului acizilor tricarboxilici, alimentată continuu de acetil-CoA. Se obișnuiește pe drept cuvînt, să se afirme că acetil-CoA („acidul acetic activat") ocupă o poziție centrală în metabolismul organismului (fig. I.13). Într-adevăr, acetil-CoA ia naștere, ca un intermediar, în cele 3 metabolisme: în metabolismul glucidic, prin decarboxilarea oxidativă a piruvatului; din acizii grași cu lanțuri lungi de atomi de carbon (prin beta-oxidare); din unii aminoacizi. În acest fel, cele 3 fluxuri metabolice sînt incluse în calea finală comună a metabolismului energetic, reprezentată de ciclul acizilor tricarboxilici și fosforilarea oxidativă (48).

În același timp, acetil-CoA reprezintă un punct de plecare important pentru reacțiile de sinteză: 1. sinteza acizilor grași (calea de transformare a glucidelor în grăsimi); 2. sinteza de colesterol (de unde derivă numeroși hormoni și acizii biliari); 3. prin intermediul ciclului Krebs, se realizează legătura cu metabolismul aminoacizilor (acidul glutamic, prin transaminarea pe acidul alfa-ceto-glutaric; acidul aspartic prin aminarea acidului oxalacetic etc.); 4. tot prin intermediul ciclului Krebs, și anume la nivelul succinil-CoA (care se cuplează cu glicogenul), se formează acidul gamma-aminolevulinic, substanță-cheie în sinteza hemului; 5. în fine, prin intermediul acidului oxalacetic, ia naștere acidul fosfoenolpiruvic, care poate conduce la resinteza de glucoză. Pe această cale participă în neoglucogeneză, după cum vom vedea, unii aminoacizi (ziși glucogenetici), cît și atomii de carbon proveniți din catabolismul acizilor grași (după ce în prealabil au fost metabolizați pînă la CO_2) (49).

Între diferitele căi metabolice există numeroase relații reciproce, realizînd un „echilibru dinamic", *(steady-state)* prin care se înțelege o stare staționară în care substanțele sînt încorporate în mod constant concomitent cu îndepărtarea produselor de reacție. Acest „echilibru dinamic" are la bază „fondul metabolic comun", adică produșii metabolici comuni celor 3 principii alimentare. Acest fond metabolic comun, reprezentat în primul rînd de acetil-CoA, are la dispoziție numeroase „intrări" și „ieșiri", după cum se vede în figura I.13. Echilibrul dinamic stabilit reprezintă în același timp un important mecanism de autoreglare, întrucît el implică o concentrație relativ constantă a diferiților metaboliți. Trebuie specificat, însă, că concentrația statică a unui metabolit poate fi mică, dar viteza de reacție mare, permițînd metabolizarea unei cantități mari de substanță. În ciclul de metabolizare există o serie de reacții „dominante", întrucît în funcție de activarea sau inhibarea lor sînt influențate, în același sens, treptele supra- și subiacente. În ciclul Embden-Meyerhoff, o astfel de reacție este reacția de fosforilare a fructozo-6-fosfatului în fructozo-1-6-difosfat (reacția fosfofructokinazei).

Un alt mecanism de autoreglare este determinat de modificarea concentrației unui metabolit. Dacă concentrația unui metabolit crește, fără a se modifica concentrația enzimei care mediază reacția, viteza acesteia crește, permițînd metabolizarea mai rapidă a substanței respective. În acest fel, cantitatea sa scade, revenind la concentrația inițială de echilibru. Concentrația enzimei trebuie să fie constantă, întrucît creșterea ei mărește în mod automat și viteza reacției pe care o mediază (4).

Autoreglarea prin metaboliți „limitativi“ se referă la posibilitatea limitării întregului flux metabolic de către o substanță cheie. De exemplu, consumul celular de ATP pune în libertate ADP, care reactivează fosforilarea în vederea regenerării moleculei de ATP. Dacă consumul de ATP este mic, va fi mic de asemenea și numărul moleculelor de ADP disponibile pentru reactivarea fosforilării, astfel încît ritmul resintezei de ATP va scădea proporțional.

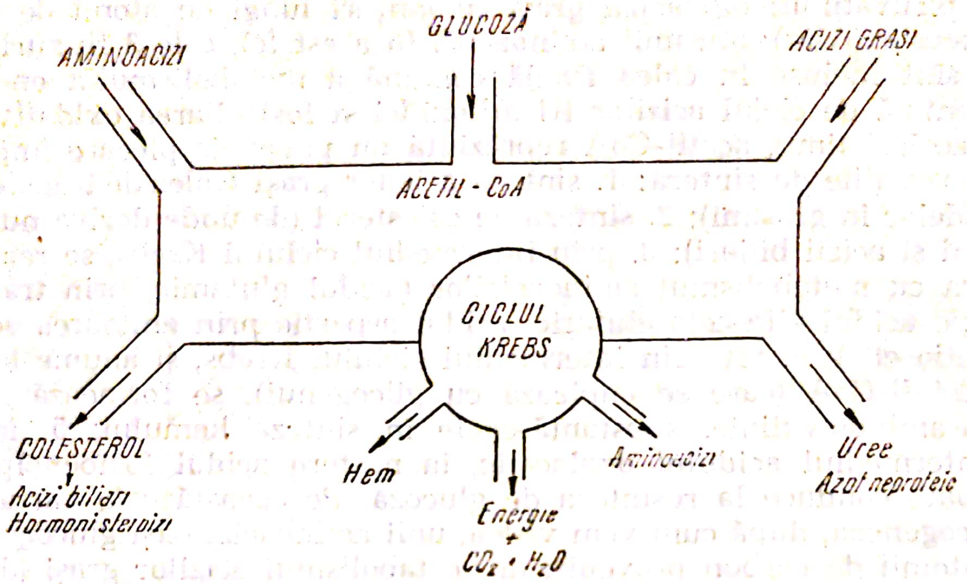


Fig. I.13 — Principalele „intrări“ și „ieșiri“ în și din fondul metabolic comun.

O importanță deosebită în mecanismele de „autoreglare“ pare să o aibă bioxidul de carbon. Cîteva fapte vin în sprijinul acestei idei. În primul rînd, cantitatea mare de CO_2 format în procesele metabolice (aproximativ 900 g/24 de ore), din care o mică parte este expirat, restul fiind folosit pentru biosinteza de compuși noi. Pentru a da numai un exemplu, trecerea de la acidul piruvic la acetil-CoA (etapă esențială pentru continuarea metabolizării glucozei, prin intrarea în ciclul Krebs) se face printr-un proces de legare a unei molecule de CO_2 (reacția Wood-Werkman). Este posibil ca această reacție să fie autocontrolată de însăși producerea de CO_2 în ciclul Krebs, sediul reacțiilor continuate cu fosforilarea oxidativă și sinteza unor cantități mari de ATP. Dacă această sinteză este legată de producerea de CO_2, înseamnă că avem de-a face cu un mecanism de autoreglare intermetabolică, în care un catabolit comun celor 3 metabolisme (CO_2) determină, prin reacții din aproape în aproape, în primul rînd producerea sa însuși și apoi desfășurarea unui întreg lanț de reacții din ciclul Krebs, comune tuturor celor 3 clase de substanțe de bază (25; 31).

b) *Neoglicogeneza.* Cînd cantitatea de glucoză din alimentație este mai mare decît necesarul pentru arderile periferice, la nivelul ficatului sînt activate căile de sinteză a glucozei și implicit, a glicogenului, pornind fie de la produși intermediari ai metabolismului hidraților de carbon, fie de la proteine, fie de la lipide (7).

Neoglicogeneza din produșii metabolismului hidraților de carbon. Ficatul este capabil să utilizeze compușii intermediari ai metabolismului glucidic, mai ales acidul lactic (dar și dioxiacetona, gliceraldehida, acidul succinic, acidul fumaric etc.), pentru resinteza de glucoză și de glicogen. Acest proces este realizat printr-un ciclu (ciclul Cori), care începe la nivelul mușchiului, unde glucoza este degradată pînă la acid lactic; acidul lactic trece în sînge și ajunge la ficat, unde este folosit pentru resinteza glicogenului (fig. I.14). Se apreciază că cca 20% din glucoza organismului intră în ciclul Cori. Glucoza transformată în lactat nu suferă oxidarea terminală, reprezentînd procentul de glucoză „reîntoarsă la ea însăși“.

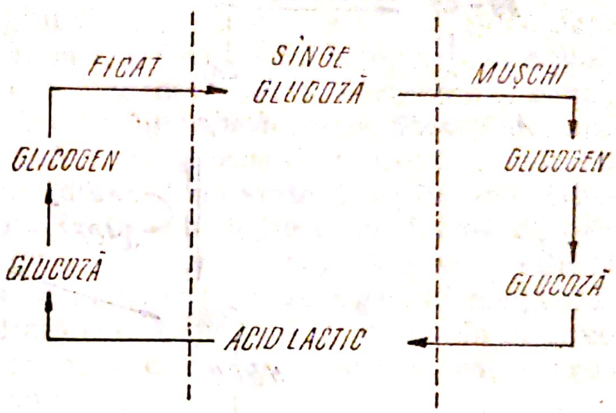


Fig. I.14 — Ciclul Cori de resinteză a glicogenului din acid lactic.

Resinteza glicogenului din acid lactic s-ar putea face prin inversiunea reacțiilor din calea Embden-Meyerhoff. La unele reacții însă, echilibrul nu este favorabil. Fosforilarea acidului piruvic de către piruvatkinază ar necesita cantități prea mari de ATP. În prezent, s-a stabilit că trecerea acidului piruvic la acid fosfoenolpiruvic se face prin intermediul acidului oxalacetic, după ciclul Utter (fig. I.15).

Ciclul are următoarele etape: acid lactic — acid piruvic — acid malic — acid oxalacetic — acid fosfoenolpiruvic, urmînd apoi drumul invers al căii Embden-Meyerhoff și ajungînd la glucoză. Reacția cheie este aceea de fosforilare a acidului oxalacetic la acid fosfoenolpiruvic, donatorul grupării fosfat fiind guanozintrifosfatul (GTP) care trece în guanozindifosfat (GDP). Molecula de CO_2 formată la acest nivel va fi cuplată cu acidul piruvic, care va trece în acid malic. Reacția este endergonică (consumă 2 molecule de fosfat macroergic), astfel că din cantitatea de acid lactic adusă la ficat 4/5 sînt transformate în glicogen, iar 1/5 este arsă pentru a furniza energia necesară acestui proces (reacția Pasteur-Meyerhoff) (fig. I.16).

Neoglicogeneza din proteine. De la Claude Bernard se cunoaște faptul că ficatul unui cîine, hrănit exclusiv cu carne în cantitate mare, este bogat în glicogen. De asemenea, la un animal hrănit cu proteine, după o perioadă de inaniție se poate constata o acumulare de glicogen în ficat. Ulterior, s-a apreciat că glicogenul poate fi format pornind numai de la unii aminoacizi, numiți glucoformatori. Aceștia sînt: glicocolul, alanina, serina, cistina, acidul aspartic, acidul glutamic, ornitina, prolina, hidro-

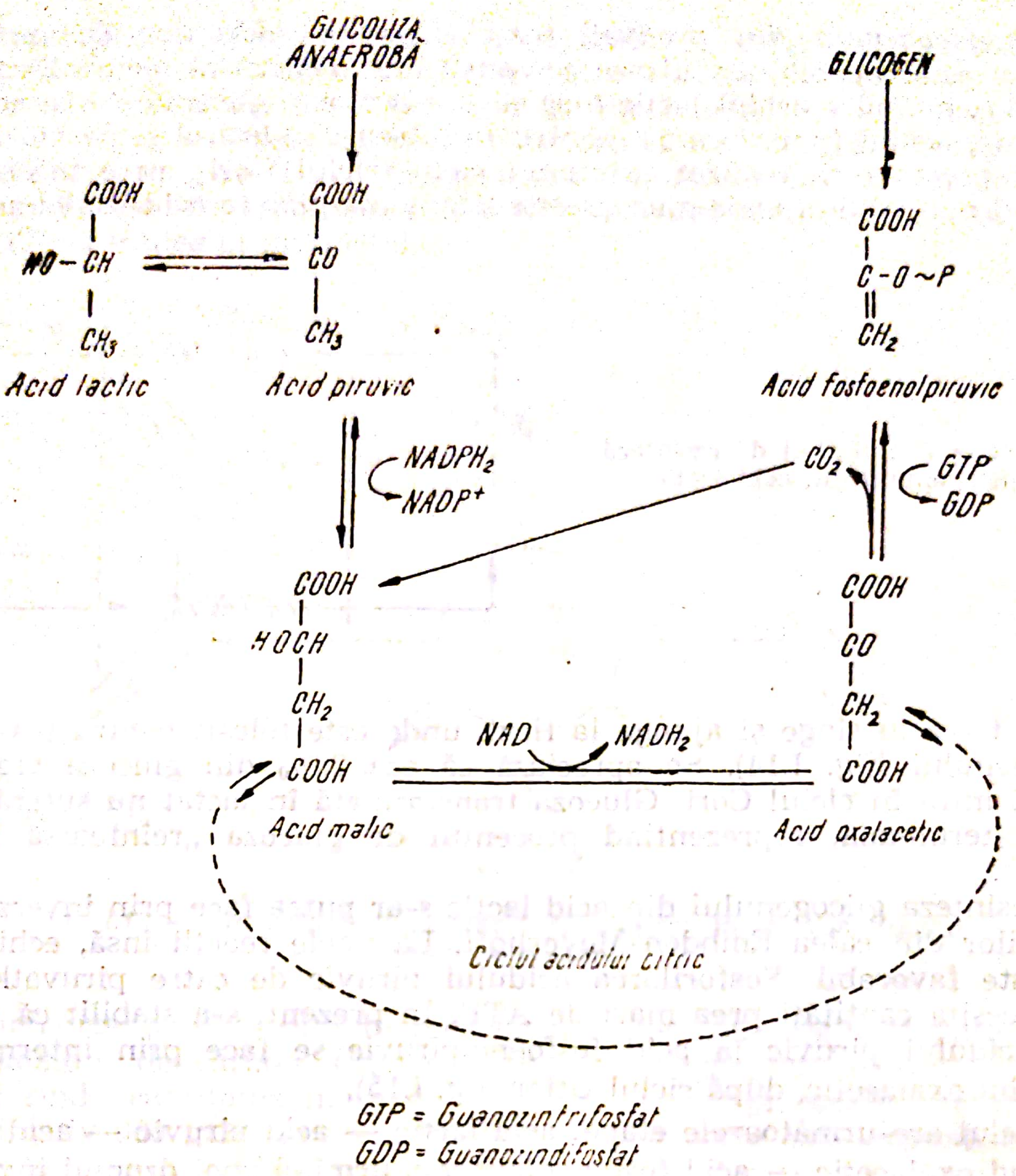

GLICOLIZA ANAEROBĂ
GLICOGEN
COOH
HO–CH
CH3
Acid lactic
COOH
CO
CH3
Acid piruvic
COOH
C–O~P
CH2
Acid fosfoenolpiruvic
NADPH2
NADP+
CO2
GTP
GDP
COOH
HOCH
CH2
COOH
Acid malic
NAD
NADH2
COOH
CO
CH2
COOH
Acid oxalacetic
Ciclul acidului citric
GTP = Guanozintrifosfat
GDP = Guanozindifosfat

Fig. I.15 — Ciclul Utter de resinteză a glicogenului din acid lactic.

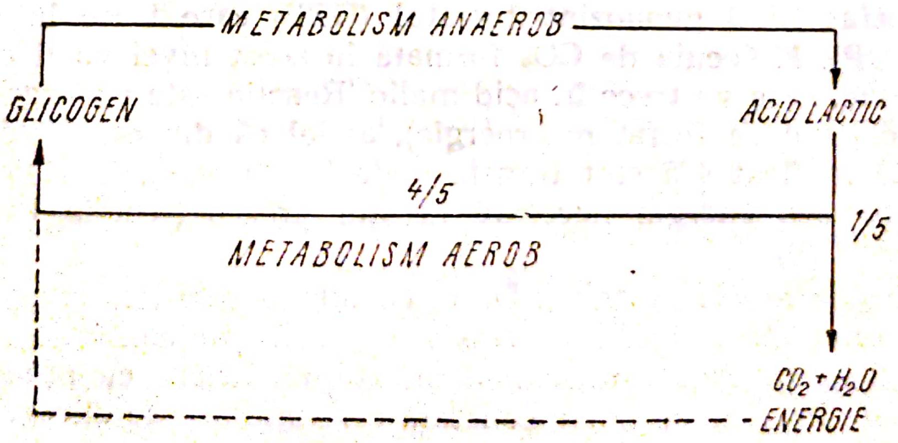

METABOLISM ANAEROB
GLICOGEN
ACID LACTIC
4/5
1/5
METABOLISM AEROB
CO2 + H2O
ENERGIE

Fig. I.16 — Reacția Pasteur-Mayerhoff de metabolizare a 1/5 din acidul lactic, pentru a reintra restul de 4/5 în molecula de glicogen.

xiprolina, treonina, valina și arginina. Ultimii trei formează glucoză într-o măsură limitată. Aminoacizii glucoformatori, cu excepția prolinei și hidroxiprolinei, sînt aminoacizi cu lanțuri drepte. Valoarea glucogenetică a proteinelor este proporțională cu conținutul lor în aminoacizi glucoformatori (de exemplu: 80% din gliadină, 58% din țesutul muscular, 48% din cazeină etc.). Se admite, în general, că din 100 g proteine se pot forma 58 g glucoză.

Transformarea proteinelor în glucide sau lipide are loc prin dezaminare. Aproximativ 80% din aminoacizii care ajung prin circulația portală în ficat sînt reținuți aici și, în cea mai mare parte, dezaminați. Amoniacul rezultat se combină cu CO_2 pentru a forma ureea. Restul rămas, care este un acid gras, poate fie să sufere un proces de oxidare, furnizînd energie pentru organism, fie să urmeze ciclul de sinteză a glucozei. Glucoza, la rîndul ei, poate fi ori metabolizată sau depusă sub formă de glicogen, ori transformată în acizi grași. Enzimele capabile să medieze dezaminarea aminoacizilor se întîlnesc în ficat (unicul organ al neoglucogenezei). Molecula de amoniac rezultată este înglobată în molecula de uree la nivelul rinichiului sau, formînd sărurile de amoniu, are un rol important în cruțarea bazelor fixe ale organismului.

Dezaminarea aminoacizilor duce la formarea de cetoacizi, care de asemenea apar și în ciclul de degradare oxidativă a hidraților de carbon. Astfel, dezaminarea alaninei dă naștere acidului piruvic, cea a acidului aspartic dă acid oxalacetic etc. (fig. I.17). Posibilitatea pe care o au aminoacizii de a produce acid oxalacetic pare a fi importantă, întrucît pornind de aici, prin ciclul Utter (fig. I.15) se poate pune în libertate acid fosfoenolpiruvic. De aici, printr-o inversare a glicolizei, se poate ajunge la sinteza de glucoză. De altfel, în sinteza hidrocarbonaților nu se formează glucoză, ci mai ales glicogen, polimerizarea avînd loc prin stadiile intermediare fosforilate. Un rol de primă importanță în transformările hidraților de carbon $\rightleftarrows$ proteine, îl are ciclul „glucoză-alanină", descris recent de Felig și Wahren, care funcționează asemănător cu ciclul Cori de refacere a glucozei din acid lactic (47). Ciclul „alanină-glucoză" reprezentat în fig. I.18 ar funcționa astfel: glucoza eliberată din sînge ori eliberată din stocurile tisulare de glicogen este convertită de mușchi în piruvat. Transaminarea piruvatului duce la formarea de alanină, care este eliberată în circulație. Alanina astfel formată din glucoză este preluată de ficat unde este din nou încorporată în glucoză. În caz de neoglicogeneză crescută, va predomina ca mărime prima reacție, și anume aceea de transformare a alaninei în glucoză.

Neoglicogeneza din lipide. Încercările de a pune în evidență direct sau indirect formarea glicogenului pornind de la lipide au dus la următoarele 2 concluzii (17):

1. Acizii grași participă în neoformarea glucozei, însă printr-un mecanism indirect. Într-adevăr, experimentele de hrănire a animalelor cu acizi grași marcați (acid caprilic cu atomi de carbon marcat (^{14}C) la carbonul 4 și (^{13}C) la carbonul carboxilic) indică o depozitare de glicogen marcat cu ^{13}C și ^{14}C în pozițiile 3 și 4 ale moleculei de glucoză. Sinteza are loc după o degradare completă a moleculei de acetil-CoA scoasă din lanțul acidului gras prin beta-oxidare. Bioxidul de carbon produs cuplîn-

du-se cu compușii cu 2 atomi de carbon duce la formarea de acid piruvic, care apoi participă direct la formarea glucozei. Această cale este neeconomicoasă, explicînd cantitățile mici de glicogen marcat care apar după hrănirea animalelor cu acizi grași marcați.

2. Recent, Malinow și colab. au demonstrat la șobolan posibilitatea încorporării lanțului lateral al colesterolului în molecula de glucoză, uti-

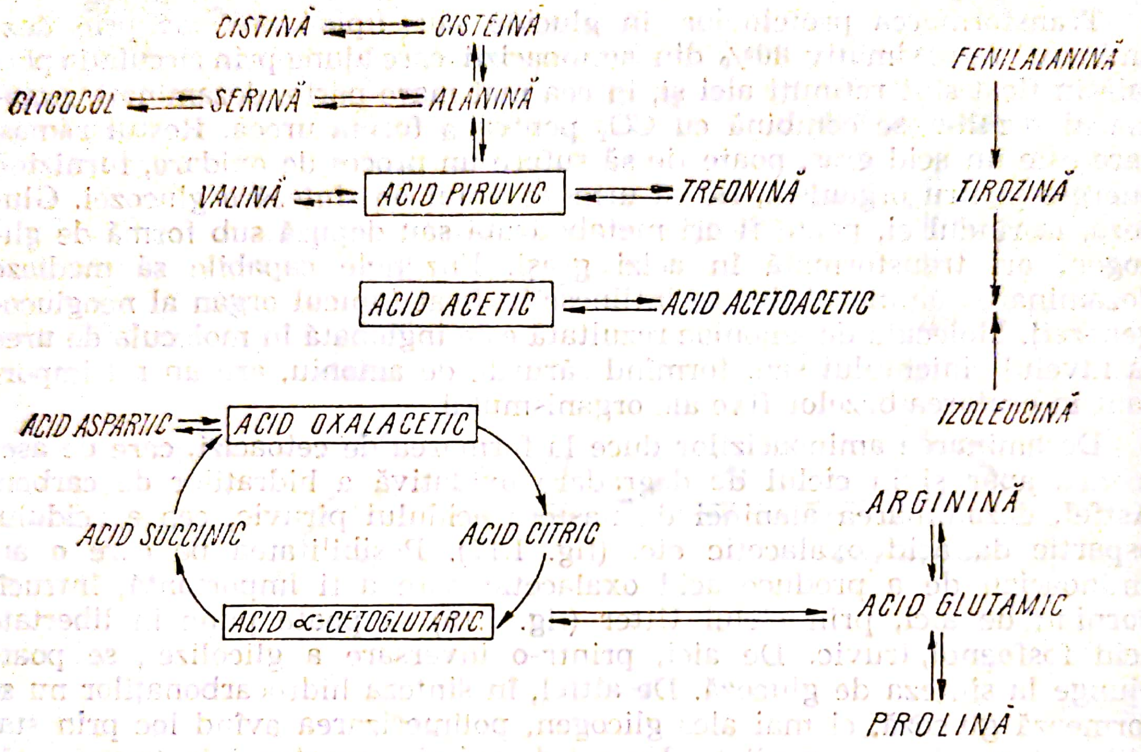

CISTINĂ
CISTEINĂ
FENILALANINĂ
GLICOCOL
SERINĂ
ALANINĂ
VALINĂ
ACID PIRUVIC
TREONINĂ
TIROZINĂ
ACID ACETIC
ACID ACETOACETIC
ACID ASPARTIC
ACID OXALACETIC
IZOLEUCINĂ
ARGININĂ
ACID SUCCINIC
ACID CITRIC
ACID GLUTAMIC
ACID α-CETOGLUTARIC
PROLINĂ

Fig. I.17 — Interrelațiile aminoacizilor cu intermediarii importanți pentru metabolizarea și sinteza de glucoză sau acizi grași.

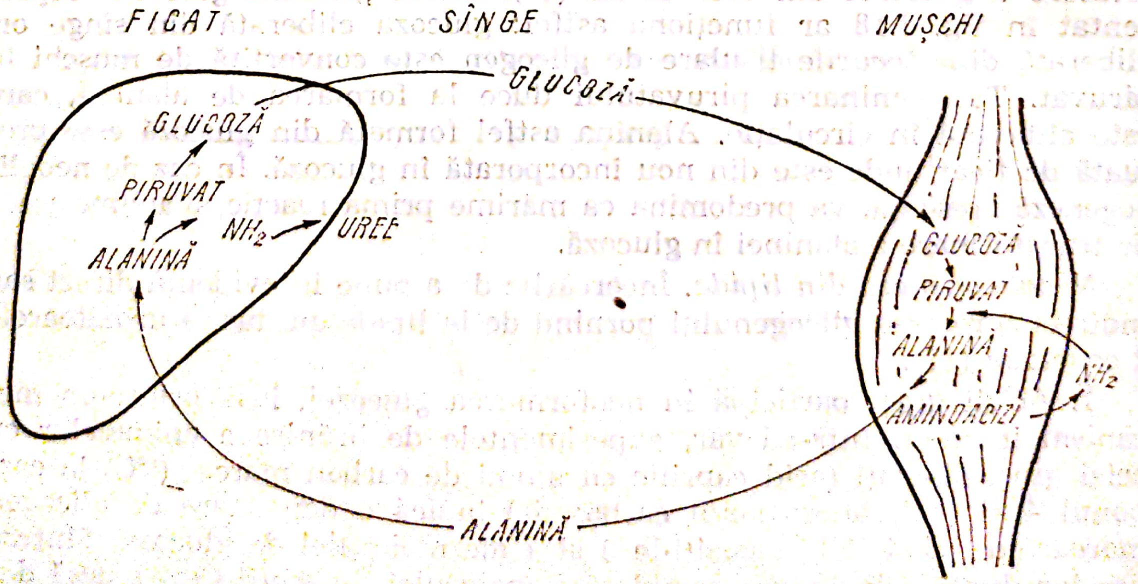

FICAT
SÎNGE
MUȘCHI
GLUCOZĂ
GLUCOZĂ
PIRUVAT
NH₂
UREE
ALANINĂ
GLUCOZĂ
PIRUVAT
ALANINĂ
NH₂
AMINOACIZI
ALANINĂ

Fig. I.18 — Ciclul alanină-glucoză.

lizînd colesterol marcat la carbonul 24; concentrația maximă de glucoză marcată este înregistrată la 90 de minute de la injectarea colesterolului. Datele lor sugerează că în neoglucogeneza din colesterol sînt implicate cel puțin 3 organe: ficatul (care reprezintă probabil locul major al procesului), suprarenala și rinichiul. În fig. I.19, redată după Malinow și colab. (2), sînt imaginate căile posibile ale gluconeogenezei din colesterol.

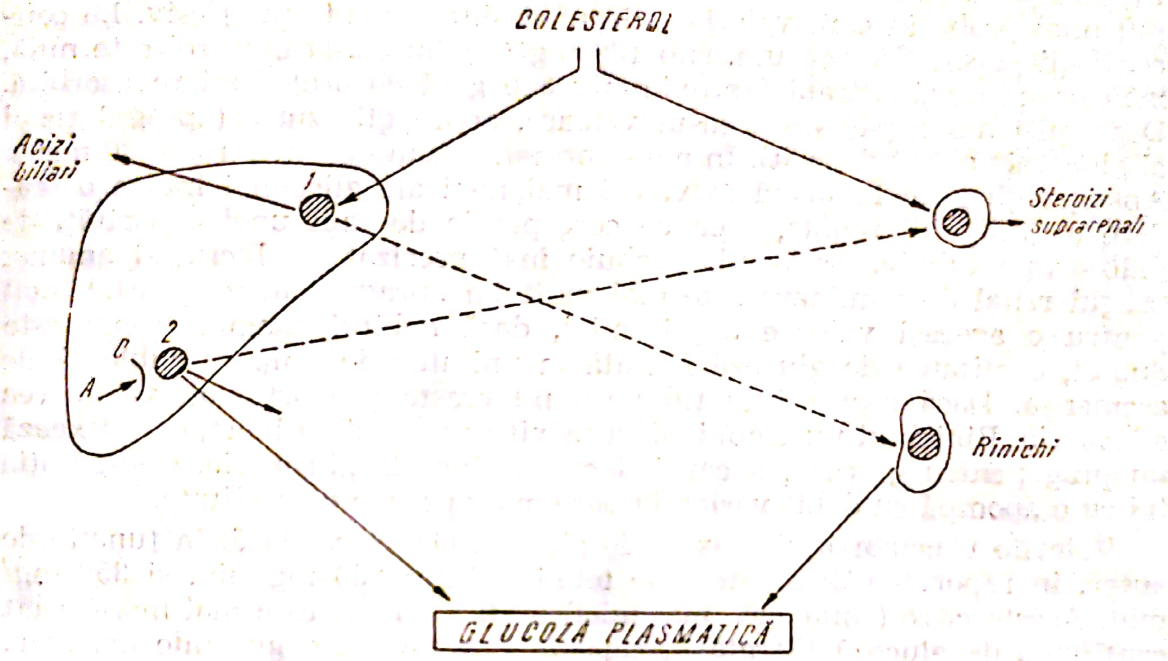


Fig. I.19 — Reprezentarea ipotetică a încorporării lanțului lateral al colesterolului în glucoză, la șobolan.

ELIMINĂRILE DE GLUCOZĂ

Dacă se urmărește soarta glucozei în organism, după ingestia sa orală, se constată că pierderile care pot apărea se produc pe următoarele căi: a) pe cale digestivă; b) pe cale urinară — împreună reprezentînd „pierderile externe“ ale glucozei; c) prin metabolizare pînă la CO_2 și apă; d) prin transformarea în produși neglucidici (lipide sau proteine) — împreună reprezentînd „eliminările interne“ sau endogene ale hidraților de carbon.

a) *Eliminarea digestivă* se referă la pierderea prin fecale a unei mici cantități din glucidele ingerate. Această cantitate poate crește prin accelerarea de orice natură a tranzitului intestinal.

b) *Eliminarea renală* poate fi în unele cazuri mai importantă. În mod obișnuit, un subiect adult elimină prin urină în 24 de ore aproximativ 0,5—0,75 g glucoză. În clinică, o astfel de glicozurie este considerată „absentă“, întrucît metodele de rutină pentru determinarea glucozei nu sînt suficient de sensibile pentru a o evidenția. Cantitatea de glucoză prezentă într-un litru de urină este de 0,4 g, valoare ce reprezintă circa jumătate din cantitatea acesteia în sînge sau în alte lichide ale organismului. Aceasta nu se datorează unei permeabilități mai mici a membranei capilare glomerulare la glucoză, ci reabsorbției sale tubulare.

Într-adevăr, prin rinichi sînt filtrate în 24 ore aproximativ 170 g glucoză. Cum în urina finală se găsește mai puțin de 1 g/24 ore, reiese că această cantitate enormă este reabsorbită la nivelul tubului renal. Reabsorbția este totuși limitată cantitativ; tubul are un „transport maxim". (Tm), dincolo de care o cantitate mai mare de glucoză prezentă în tub este eliminată în urina finală. Transportul maxim de glucoză la nivelul tubului poate fi determinat urmărind excreția urinară a glucozei în timpul unei probe în care valorile glicemiei sînt crescute progresiv. La concentrații plasmatice scăzute, sub 180 mg%, eliminarea glucozei este nulă, întreaga glucoză filtrată (aproximativ 320 g/24 de ore) fiind reabsorbită. Dacă glicemia depășește această valoare, apare glicozuria („pragul renal al glucozei" a fost depășit). În mod normal, acesta este în jur de 180 mg%. Apariția glucozei în urină la valori mai mici ale glicemiei indică o scădere a „pragului renal", ceea ce corespunde de fapt unei capacități de reabsorbție tubulară scăzută. Trebuie însă precizat un lucru, și anume: pragul renal de eliminare este mai mult un „prag de debit", astfel încît pentru o aceeași valoare a glicemiei, dacă debitul sanguin renal este dublat, cantitatea de glucoză filtrată în unitatea de timp se dublează de asemenea. Dacă reabsorbția tubulară nu crește proporțional, va apărea glicozuria. Rinichiul nu trebuie deci privit ca un sistem inert, care fixează un prag pentru glucoză, a cărui depășire duce la glicozurie. Comparația lui cu o „pompă cu debit variabil" pare mai aproape de realitate.

Valorile transportului maxim de glucoză (TmG) variază, în funcție de autor, în raport cu diferențele de tehnică, între 250 mg/min. și 350 mg/min. Aceste cifre (chiar cele mai mici) arată că TmG este mai mare decît cantitatea de glucoză filtrată în capsula Bowman la o glicemie normală. Capacitatea maximă de transport nu este atinsă decît la valori ale glicemiei plasmatice de 350—400 mg%. Aceasta este valoarea dincolo de care o creștere permite o filtrare glomerulară care depășește posibilitatea de transport a tubului. Motivele acestui „hiatus" între glicemia de prag și cea a transportului maxim nu sînt bine precizate. Bradley și colab., reluînd o serie de date mai vechi, explică această situație prin inegalitatea de mărime a nefronilor. Pragul renal ar corespunde nefronilor cu capacitatea de resorbție mai slabă, în timp ce TmG ar corespunde întregii populații de nefroni, a căror capacitate de reabsorbție ar fi depășită în acest moment. O altă explicație este următoarea: la un filtru glomerular normal (120 ml/min.) și constant, o glicemie mai mică de 180 mg% impune tubului o sarcină de transport de 200 mg/min., sarcină ușor satisfăcută, astfel încît glicozuria va fi absentă. Peste această valoare, rinichiul crește reabsorbția tubulară, dar proporțional mai puțin decît creșterea sarcinii impuse de mărimea debitului glomerular de glucoză. Discordanța dintre debitul de filtrare și cel de reabsorbție ar duce la apariția glicozuriei, a cărei mărime variază direct cu această discordanță. Pentru un debit de filtrare de 400 mg/min. (corespunzînd unei glicemii de 330 mg%) rinichiul atinge limita maximală (TmG). Din acest moment, orice creștere a glicemiei are ca urmare o creștere a eliminării urinare, numai o parte din aceasta fiind proporțională cu debitul de fitrare glomerulară.

c) *„Eliminarea" de glucoză prin metabolizare.* În condiții obișnuite, cea mai mare cantitate din hidrații de carbon furnizați de alimentație sînt utilizaţi în procesele metabolice producătoare de energie. Produşii finali sînt reprezentaţi de CO_2 şi H_2O, care în parte vor fi eliminaţi din organism pe cale respiratorie sau renală. O parte din apa produsă intră în capitalul hidric al organismului, în timp ce bioxidul de carbon poate fi reutilizat în diversele sinteze, care au fost arătate anterior.

d) *Transformarea glucozei în produşi neglucidici.* Cînd cantitatea de glucoză din alimentaţie depăşeşte nevoile energetice ale organismului, o parte din aceasta este transformată în lipide (şi depozitată la nivelul ţesutului adipos), şi, într-o oarecare măsură, în proteine.

— Lipogeneza din glucide. Biosinteza lipidelor din hidraţii de carbon se desfăşoară pe calea formării de acetil-CoA, intermediar comun metabolismului glucidic şi lipidic.

— Transformarea glucozei în proteine. Deşi această cale metabolică a fost considerată lipsită de importanţă, studiile cu izotopi radioactivi au demonstrat că glucoza este continuu încorporată (prin intermediarii săi de metabolizare) în proteinele hepatice, cardiace, plasmatice şi cerebrale. Acest proces este destul de activ, mai ales în ceea ce priveşte sinteza de alanină, acid glutamic şi acid aspartic.

REGLAREA GLICEMIEI

Datorită disponibilităţii sale (prezentă practic în toate alimentele de origine vegetală), precum şi proprietăţilor sale (moleculă simplă, difuzibilitate mare, ardere aproape completă, cu deşeuri uşor eliminabile), glucoza reprezintă principalul material nutritiv al celulelor animale. Viaţa şi activitatea acestora sînt dependente de prezenţa ei permanentă, în concentraţie constantă, în lichidele organismului. Această „constanţă" traduce de fapt echilibrul dinamic între aport (exogen şi endogen) şi utilizarea periferică, continuă şi variabilă în raport cu activitatea, fenomen atît de important încît a impus perfectarea unui mecanism de reglare extrem de eficace în combaterea atît a creşterilor, cît a scăderilor glicemiei. El implică două sisteme, care acţionează paralel: a) autoreglarea fizico-chimică şi b) reglarea hormonală a glicemiei.

a) *Autoreglarea fizico-chimică a glicemiei* are ca substrat funcţia metabolică complexă a ficatului, care trimite în circulaţie cantitatea de glucoză necesară asigurării unui nivel constant al glicemiei, indispensabil activităţii metabolice periferice. Originea acestei glucoze trimise în circulaţie poate fi multiplă: exogenă (alimentară) sau endogenă, pornind din desfacerea glicogenului (forma de depozitare a glucozei) sau neoformarea ei din proteine şi lipide. Long şi colab., cu ajutorul glucozei marcate, apreciază că producţia endogenă de glucoză a unui subiect în post este de 132 mg/min., aceasta fiind mai mică dacă concomitent se aplică o perfuzie cu glucoză i.v. (fig. I.20).

Controlul fizico-chimic al glicemiei are la bază un ciclu de reacţii redat în fig. I.20. După cum se vede din această schemă, introducerea în sistem a unui supliment digestiv de glucoză produce o sinteză crescută de glicogen, care va „absorbi" acest supliment, menţinînd glicemia în limite normale. Invers, o utilizare crescută de glucoză va fi compensată accelerînd sensul invers al reacţiilor prin depolimerizarea glicogenului. Acest punct de vedere este susţinut de variaţiile glicogenului hepatic în funcție de starea nutrițională a individului: față de valorile normale de glicogen, reprezentate de aproximativ 3% din greutatea sa, după inaniția prelungită cantitatea de glicogen scade la 1 g% (restul a fost mobilizat în vederea menținerii unei glicemii normale); dimpotrivă, după o alimentație bogată în glucide, valorile glicogenului hepatic cresc pînă la 10—15% din greutatea proaspătă.

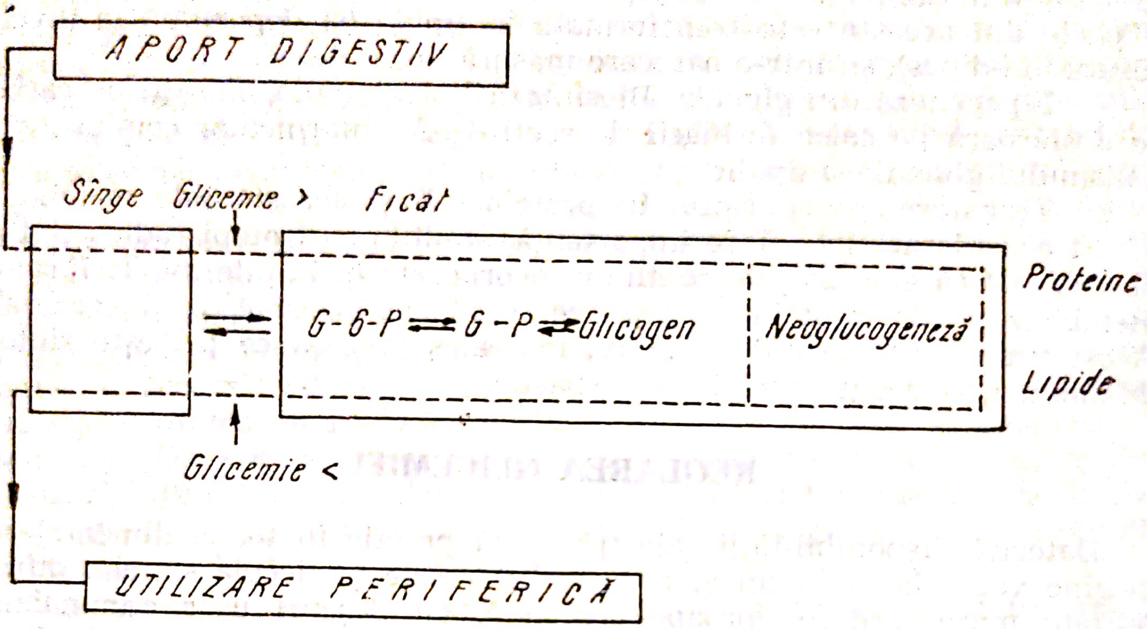


Fig. I.20 — Schema autoreglării fizico-chimice a glicemiei.

Importanța autoreglării chimice nu poate fi neglijată. Pe animalul pancreatectomizat și hipofizectomizat („animalul Houssay"), în condiții bazale și respectînd un anumit regim alimentar, ea poate asigura valori relativ constante ale glicemiei. Rolul central al ficatului în această autoreglare a fost demonstrat inițial de Claude Bernard, care a arătat că: a) cantitatea de glucoză care părăsește ficatul este mai mare decît aceea din sîngele portal (cînd bineînțeles nu există absorbție intestinală); b) înlăturarea glucozei din ficat printr-o „spălare" cu ajutorul unei perfuzii cu apă rece este urmată, după cîteva ore, de reapariția ei. Datele lui Claude Bernard au fost confirmate strălucit de Mann și Magath (1924), care, cu ajutorul unei fistule Eck inversate, au reușit un studiu atent al tulburărilor metabolice consecutive hepatectomiei totale. După înlăturarea ficatului, autorii observă o scădere a glicemiei, în prima oră mai lent, apoi mai rapid, astfel că după 4—5 ore glicemia ajunge la 0,40 g/l, fiind însoțită de crize convulsive și moarte, în general după 2 ore. Accidentele convulsive pot fi prevenite prin administrarea de glucoză, permițînd o supraviețuire de încă 24 ore, după care moartea survine brutal, prin intoxicație, datorită suprimării celorlalte funcții ale ficatului. Aceste date arată importanța majoră a ficatului în autoreglarea glicemiei, care, după opinia lui De Duve, nu necesită pentru a se produce nici o intervenție neurohormonală.

Un alt mecanism de menținere constantă a glicemiei, acționînd conform legilor fizice ale osmozei, independent de reglarea hormonală, a fost considerat schimbul rapid dintre glucoza intravasculară și cea din lichidele interstițiale. Trebuie avut însă în vedere faptul că, deși „spațiul lacunar“ reprezintă un sector de aproximativ 3 ori mai mare decît cel intravascular, întreaga cantitate de glucoză aflată aici (mai puțin de 15 g) nu poate acoperi decît o mică parte din consumul periferic în perioada unei utilizări crescute.

b) *Reglarea hormonală* a glicemiei. În reglarea glicemiei intervin numeroși hormoni, dintre care unul singur — insulina — are efect hipoglicemiant, restul avînd o acțiune antagonistă, hiperglicemiantă. Dintre aceștia menționăm: glucagonul, hormonul somatotrop hipofizar, ACTH și hormonii glucocorticosteroizi, hormonii tiroidieni și adrenalina (toate aceste mecanisme au fost expuse la capitolul referitor la insulină).

BIBLIOGRAFIE — Metabolismul glucidelor

1. **Agkün S.** și colab. — A comparison of carbohydrate metabolism after sucrose-sorbitol and fructose meals in normal and diabetic subjects, Diabetes Care, 1980, 5, 582—585.
2. **Arner P.** și colab. — Blood glucose control and lipolysis in diabetes mellitus, Acta Med. Scand., 1980, 4, 297—299.
3. **Baciu I.** — Fiziologie, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1977.
4. **Bachelard H. S.** — Glucose as a fuel for the brain, Biochem. Soc. Trans., 1978, 6, 521.
5. **Beloiu D.** — Metabolismul glucidelor, în: „Patologie biochimică“, I. Teodorescu Exarcu (sub red.), Ed. Medicală, București, 1974.
6. **Bor N. M.** și colab. — Hepatic blood flow during rapid intravenous glucose tolerance test, Res. Exp. Med., 1980, 2, 159—165.
7. **Cherrington D.** — Gluconeogenesis, Ed. John Willy, Chichester, 1982.
8. **Cobelli M., Bergman J.** — Carbohydrate Metabolism, Ed. John Willy, Chichester, 1981.
9. **Coleman J. E.** — Metabolic interrelationship between carbohydrates, lipids, and proteins, în: „Metabolic Control and Disease“, Bondy P. K., Rosenberg L. E. (sub red.). W. B. Saunders, Philadelphia, 1980.
10. **Cucuianu M.** — Biochimie clinică, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977.
11. **Dickens F., Randle P. J., Whelan W. J.** (sub red.) — Carbohydrate Metabolism and its Disorders, 2 vol., Academic Press, Londra, 1968.
12 **Ehrenstein W., Emans C., Müller W.** — Studies of gluconeogenesis, Pflüggers Arch. Europ. J. Physiol., 1970, 230; 233.
13. **Fehlig P.** — The liver in glucose homeostasis in normal man and in diabetes, în: „Diabetes: its Physiological and Biochemical Basis“, Vallance-Owen J. (sub red.), Lancaster, M.T.P. Press, 1975.
14. **Ferrannini E.** și colab. — Sodium elevates the plasma glucose response to glucose ingestion in man, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1982, 54, 2, 455.
15. **Foley J. E.** și colab. — Glucose transport in isolated rat adipose cells, Int. J. Obes., 1981, 5, 6, 679—684.
16. **Gray D. E.** și colab. — Physiologic effects of epinephrine on glucose turnover and plasma free fatty acid concentrations mediated independently of glucagon, Diabetes, 1980, 29, 8, 600—608.
17. **Grellet M.** — Mucopolizaharidozele, Rev. Stomat. (Paris), 1980, 262—263.
18. **Harper H. A.** — Review of Physiological Chemistry, 14th ed, Lange Medical Publications, Los Altos, California, 1973.
19. **Hers H. G.** — Carbohydrate metabolism and its regulation, în: „Inherited Disorders of Carbohydrate Metabolism“, Burman D., Holton J. B., Pennock C. A. (sub red.), Lancaster M.T.P., Press, 1980.
20. **Janderova B.** și colab. — Effects of glucose on the biochemical properties of the bacterial cytoplasmic membrane, Folia Microbiol. (Praga), 1980, 25, 6, 457—463.

21. **Karnik A. B.** şi colab. — Studii asupra activităţii glucozo-6-fosfatazei, fructozo 1-6-difosfatazei ale distribuţiei glicogenului şi asupra modificărilor reticulului endoplasmic în timpul hepatocarcinogenezei induse de hexoclorociclohexan la şoareci Swiss, Neoplasm (Bratisl.), 1981, **28**, 5, 575—584.
22. **Matthews D.** şi colab. — Glucose assimilation and insulin secretion in i.v. G.TT in normal dogs influence of atropine and pentobarbital, Horm. Metabl. Res., 1980, 12 (10). 553—554.
23. **Mincu I.** — Actualităţi asupra evoluţiei diabetului zaharat, Al XI-lea Simpozion Naţional de Boli Metabolice. Arad, mai, 1983.
24. **Mincu I., Hâncu N.** — Boli de metabolism în practica medicală. Ed. Dacia, Cluj-Napoca. 1981.
25. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, Bucuresti. 1977.
26. **Nicolis Gl.** şi colab. — Glucose — induced hyperkaliemia in diabetic subjects, Arch. Intern. Med., 1981, **141**, 1, 49—53.
27. **Oka K.** şi colab. — Differential effect of the NADPH/NADP+ ratio on the activities of hexose-6-phosphate dehydrogenase and glucose-6-phosphate dehydrogenase, Biochem. Biophys. Acta, 1981, 318—325.
28. **Owen R., Richard S.** — Studies of gluconeogenesis, J. Clin. Invest., 1971, **50**, 1 536.
29. **Owen O. E., Fehlig P., Morgan A. P., Wahren J., Cahill G. F. jr.** — Liver and kidney metabolism during prolonged starvation, J. Clin. Invest., 1969, **48**, 574.
30. **Popescu A., Cristea E., Marcela Zamfirescu-Gheorghiu** — Biochimie medicală, Ed. Medicală, Bucureşti, 1980.
31. **Ratzmann K. P.** şi colab. — Changes of early insulin responses to glucose in obese subjects with normal and impaired carbohydrate tolerance, Endokrinologie, 1981, **78**, 1, 89—98.
32. **Romon M.** şi colab. — Beta-blockers and disorders of glycoregulation, Litle Med., 1980, **25**, 8, 450—452 (Eng. Abstr.).
33. **Razuik J., McDonald T. J., Rubenstein D., Duppre J.** — Initial splanchnic extraction of ingested glucose in normal man, Metabolism, 1978, **27**, 657.
34. **Rotter Jerome jr., Rimoin David L.** — Genetica tulburărilor de intoleranţă la glucoză, Amer. J. Med., 1981, **70**, 1, 116—126.
35. **Roth G. S.** şi colab. — Changes in hormone action during aging glucocorticoid regulation of adipocyte glucose metabolism and catecholamine regulation of myocardial contractility, Proc. Soc. Exp. Biol. med., 1980, **165** (2), 188—192.
36. **Robertson J. P.** şi colab. — Pyruvate dehydrogenase and the regulation of glucose metabolism in ruminant tissues, Febs. Lett., 1980, 3, 120 (2), 192—194.
37. **Searle G. L.** — The use of isotope turnover technique in the study of carbohydrate metabolism in man, Clin. Endocrin. Metab., 1976, 5, 783.
38. **Shapiro A., Shapiro B.** — Role of the liver in intestinal glucose absorption, Biochem. Biophys. Acta, 1979, 586, 123.
39. **Storer G. B.** şi colab. — Direct stimulation by glucose and insulin of glycogen syntesis in perfused rat liver, Febs. Lett, 1981, dec. 21, 136, 1, 135—137.
40. **Storer G. B.** şi colab. — Direct stimulation by glucose and insulin of glycogen syntesis in perfused rat liver, Febs. Lett., 1981, 1, 135—137.
41. **Swenne J.** şi colab. — Effects of glucose and aminoacids on the biosynthesis of DNA and insulin maintained in fetal rat islets, Diabetes, 1980, **29**, 9, 686—692.
42. **Tănăsescu G., Popa M. V., Vărădeanu A.** — Glucidele, Ed. Medicală, Bucureşti, 1973.
43. **Trémolières I., Derache R.** — Metabolisme des glucides, Encyclopedie medico-chirurgicale, vol. II, Paris, 1969.
44. **Vaaler S.** şi colab. — Plasma glucose and insulin responses to orally administered carbohydrate rich food stuffs, Nutr. Metab., 1980, **24**, 3, 168—175.
45. **Vogelberg K. H.** şi colab. — Tulburările metabolismului glucozei şi manifestarea diabetului în cursul tratamentului hipergliceridemiilor endogene, Münch. Med. Wsch., 1981, 1 862—1 866.
46. **Whelan W. J.** (sub red.) — Control of Glycogen Metabolism Academic Press, Londra, 1968.

47. **Welch S. G.** și colab. — Changes in glycosylated haemoglobin after oral glucose lead (Letter), Br. Med. J. (Clin. Res.), 1981, 1 403.
48. **Young J. K.** și colab. — Current evidence for a role of glucose as a regulator of hypothalamic function and caloric homeostasis, Psychoneuroendocrinology, 1981, 6, 4, 281—299.
49. **Orten J., Neuhans O.** — Human biochemistry, IX-ed, C. Mosby Comp., 1975.

METABOLISMUL PROTEINELOR

Definiție și clasificare. Spre deosebire de glucide și de lipide, care au în molecula lor numai trei elemente, carbonul, hidrogenul și oxigenul, proteinele sînt substanțe cuaternare prin prezența constantă în moleculă a unui al patrulea component, azotul.

În realitate, dacă această distincție nu este valabilă, întrucît există mulți constituenți lipidici sau glucidici azotați, proteinele se diferențiază de glucide și lipide prin mai multe aspecte (1):

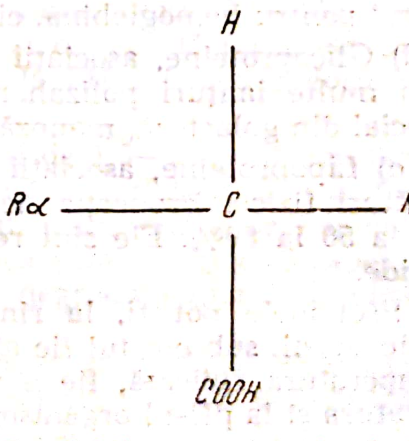
— compoziție elementară cu prezența constantă a azotului și sulfului, elemente aflate numai ocazional în compoziția lipidelor și glucidelor;

— structură: sînt macromolecule formate din 16—20 elemente de bază, aminoacizii, în timp ce macromoleculele glucidice au o structură care repetă unul sau două elemente (glicogenul, mucopolizaharidele);

— specificitate: glucidele și lipidele sînt asemănătoare de la un organism la altul, în timp ce proteinele diferă unele de altele în funcție de specie, uneori chiar de la un subiect la altul;

— rol biologic: în timp ce glucidele și lipidele au în special un rol structural în celulă sau furnizează energie în cursul catabolismului, proteinele, pe lîngă rolul lor plastic, joacă un rol capital în fiecare reacție chimică esențială a vieții (enzime, hormoni proteici etc.).

Proteinele sînt constituite prin asamblarea elementelor de bază, aminoacizii, al căror număr în natură este mare, dar dintre care numai 16—20 intră în compoziția proteinelor.



$$R\alpha - \overset{H}{\underset{COOH}{C}} - NH_2$$

Fig. I.21 — Formula generală a unui aminoacid aminat.

În formula generală a unui aminoacid (fig. I.21) se constată că din cele patru valențe ale carbonului, trei sînt ocupate constant de aceleași elemente: NH_2, COOH și H (aminoacizi alfa-aminați).

Aminoacizii naturali cuprind totdeauna cel puțin o funcție acidă și o funcție amină primară și se disting unii de alții prin natura radicalului (R), care poate fi un lanț de carbon alifatic sau ciclic.

Coexistența în aceeași moleculă a unei funcții acide și a unei funcții aminate conferă aminoacizilor proprietăți particulare, dintre care cea mai importantă este ionizarea, ce dă proteinelor un caracter amfoter.

Proteinele rezultă din înlănțuirea mai multor aminoacizi prin „legături peptidice", realizate prin reacția dintre gruparea NH_2 a unui aminoacid și gruparea COOH a unui alt aminoacid, cu eliminarea unei molecule de apă (fig. I.22).

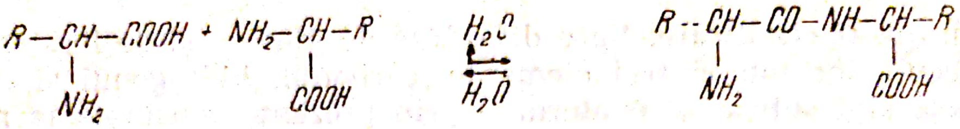


Fig. I.22 — Reacția dintre gruparea NH_2 a unui aminoacid și gruparea COOH a altui aminoacid, cu eliminare de apă.

Acest proces repetat de foarte multe ori duce la formarea unor proteine cu greutate moleculară mare ce poate ajunge sau depăși un milion. Proteinele sînt deci macromolecule.

Proteinele pot fi definite și ca polimeri ai aminoacizilor uniți între ei prin legături peptidice: —CO—NH—. În realitate, această definiție poate fi extinsă: există proteine formate exclusiv din aminoacizi (serumalbumina, pepsina, insulina etc.), dar cea mai mare parte din proteine sînt proteine conjugate cu constituenți organici și/sau minerali (grupări prostetice).

După natura acestora se disting mai multe grupe de proteine (1):

a) Fosfoproteine, proteine care conțin una sau mai multe molecule de acid fosforic fixate pe un aminoacidalcool, serina.

b) Metaloproteine, în care gruparea prostetică este constituită dintr-un metal și care este adesea o activitate enzimatică.

c) Cromoproteine, care conțin un nucleu metaloporfirinic (tetrapiloric) cu un atom de metal. Acesta este magneziul pentru clorofilă și fierul pentru hemoglobină, citocromi, peroxidaze.

d) Glicoproteine, asociații covalente între un lanț peptidic și unul sau mai multe lanțuri polizaharidice. Acestea din urmă sînt constituite în special din galactoză, manoză, glucoză, glucozamină și acid sialic.

e) Lipoproteine, asociații între lipide și proteine, unite între ele prin legături fizice. Proporția de lipide în molecula de lipoproteine variază de la 50 la 80%. Ele sînt reprezentate de fosfolipide, colesterol și trigliceride.

Proteinele pot fi, la rîndul lor, clivate în elementele constitutive, aminoacizii, sub efectul fie al unei hidrolize minerale (în general acide) la temperatură ridicată, fie a unei hidrolize enzimatice (proteaze) la temperatura și la pH-ul organismelor, în procesul de digestie.

DIGESTIA PROTEINELOR (2)

Degradarea hidrolitică, enzimatică, a proteinelor transformă moleculele complexe nedifuzabile în molecule mai simple, capabile să pătrundă în mediul interior al organismului. Elementul esențial în procesul de degradare hidrolitică a proteinelor îl reprezintă ruptura legăturii peptidice, cu fixarea unei molecule de apă.

Enzimele proteolitice sînt de tipul proteazelor care atacă proteinele și de tipul peptidazelor care degradează polipeptidele. În general, proteazele hidrolizează legături depărtate de grupul terminal acid sau aminat, situate deci în interiorul moleculei proteice. Acestea sînt endopeptidaze. Este cazul pepsinei, tripsinei și chimotripsinei, care duc la formarea unor fragmente în care grupările aminate și carboxilice libere sînt mai numeroase decît în proteinele native.

Exopeptidazele acționează pe legăturile situate la extremitatea lanțului peptidic, în vecinătatea grupărilor libere. Endopeptidazele pregătesc deci substratul de acțiune al exopeptidazelor.

Enzimele proteolitice sînt elaborate ca precursori inactivi, care sînt activați în cavitatea stomacală sau în lumenul intestinal printr-o proteoliză limitată.

Activarea se face în două moduri:

a) Precursorul inactiv, zimogenul (pepsinogenul, tripsinogenul, chimotripsinogenul) suferă o proteoliză limitată din care rezultă demascarea părții active al moleculei. Proteoliza aceasta duce la ruptura unor legături intramoleculare, în general peptidice, din care rezultă noi grupări terminale active și eliminarea cel puțin a unei peptide caracteristice.

b) Activarea prin ioni metalici, cum e cazul exopeptidazelor.

Acțiunea enzimelor proteolitice este condiționată de prezența în sucul digestiv a ionilor minerali (acizi sau săruri tampon) care conferă chimului un pH la valori vecine cu pH-ul optim de acțiune al enzimei respective.

Sucul gastric conține acid clorhidric la o concentrație ce corespunde unei soluții 0,1 N și proteaze, dintre care cea mai importantă este pepsina.

Pepsina este secretată ca precursor inactiv-pepsinogenul — activat prin hidroliza sa de către pepsina activă după o reacție autocatalitică în mediu acid mineral.

Din hidroliza pepsinogenului (greutate moleculară 42 000) rezultă pepsina activă (greutate moleculară 38 000) și o peptidă (greutate moleculară 4 000) care se recombină cu pepsina la pH 5,4, retransformînd-o în pepsinogen inactiv.

Produșii de hidroliză ai pepsinei, la un pH de 1,5—2,5 sînt amestecuri complexe de polipeptide cu greutăți moleculare variabile, în funcție de structura chimică a proteinei inițiale. Într-un prim stadiu, proteinele sînt degradate în polipeptide mari de natură încă proteică și dodecapeptide. În al doilea stadiu, peptidele formate sînt degradate mai lent pînă la stadiul de tetra- sau tripeptide.

În stomacul nou-născutului este prezentă, în proporții echivalente cu pepsina, o altă enzimă proteolitică — catheptaza — care acționează în mediu slab acid, avînd ca pH optim de acțiune 3,8.

Sucul pancreatic este inactiv pentru cea mai mare parte din proteine și în schimb activ asupra unor polipeptide. Bicarbonații și fosfații alcalini din sucul pancreatic și bilă aduc chimul la un pH compatibil cu activitatea enzimelor digestive prezente în intestinul subțire.

Enzimele proteolitice ale sucului pancreatic sînt endopeptidaze (tripsina și chimotripsina) și exopeptidaze (carboxipeptidaza).

Tripsina este secretată ca zimogen inactiv, tripsinogenul. Activarea autocatalitică se face sub influenţa tripsinei active, în prezenţa ionilor de calciu, rezultînd tripsina şi o peptidă cu greutate moleculară scăzută. Modificările structurale rezultate din această proteoliză limitată duc la eliberarea unor grupări funcţionale active de tripsină.

Tripsina hidrolizează numeroase tipuri de polipeptide la un pH de 5—10. Ea are o activitate mai largă decît pepsina, întrucît în afară de legăturile peptidice hidrolizează şi unele amide şi esteri.

Chimotripsina este secretată ca precursor inactiv, chimotripsinogenul, activat prin proteoliză limitată de către tripsină. S-au descris mai multe tipuri de chimotripsine cu greutăţi moleculare diferite. Chimotripsinele au o specificitate de acţiune mai largă decît tripsina, acţionează într-o zonă mai largă de pH şi, în final, duc la eliberarea de dipeptide.

Carboxipeptidaza este prezentă în pancreas sub formă inactivă, procarboxipeptidaza. Activarea sa este condiţionată de acţiunea proteolitică a tripsinei, în prezenţa ionului de magneziu, care ar fi centrul activ al enzimei. Enzima are o largă specificitate şi este capabilă să hidrolizeze un mare număr de legături peptidice şi esteri, numai dacă există în apropierea legăturii ce se va rupe o grupare carboxilică liberă. Carboxipeptidazele degradează astfel polipeptidele prin extremitatea lanţului lor ce poartă carboxilul liber. Teoretic, lanţul polipeptidic poate fi scurtat pînă la obţinerea unor dipeptide, în care prezenţa unei funcţii aminice libere inhibă acţiunea enzimei.

Sucul intestinal prezintă reacţia alcalină. Este inactiv faţă de proteine avînd în componenţa sa numai peptidaze şi anume aminopeptidaza, dipeptidazele şi prolidazele (enzime specifice pentru dipeptidele ce conţin prolină). Aminopeptidazele şi în particular leucinaminopeptidaza degradează polipeptidele prin extremitatea lanţului ce are gruparea aminată liberă. Lanţul poate fi deci, teoretic, degradat pînă la formarea unei peptide în care carboxilul liber inhibă acţiunea enzimei.

Dipeptidaza necesită pentru activare prezenţa ionului de cobalt, iar prolidaza prezenţa ionului de mangan.

În cadrul absorbţiei intestinale a proteinelor, produşii de digestie proteică părăsesc lumenul intestinal sub două forme: ca aminoacizi liberi şi ca peptide scurte (di- şi tripeptide) (fig. I.23), deşi tripeptidele sînt hidrolizate fie la nivelul mucoasei intestinale, fie chiar în interiorul celulelor mucoasei intestinale. Transportul activ al aminoacizilor prin celulele mucoasei intestinale este „un transport activ secundar“, fiind cuplat cu pompa de sodiu, în sensul că atît sodiul cît şi aminoacizii sînt dependenţi de un transportor comun. La rîndul lor, fiecare grupă de aminoacizi are un transportor diferit. Un rol important în transportul acizilor aminaţi îl joacă piridoxalul (3).

Cea mai mare parte a aminoacizilor părăsesc mucoasa intestinală prin vena portă. Eşantioanele de aminoacizi care apar în sîngele portal şi periferic în timpul absorbţiei proteinelor reflectă numai în parte compoziţia proteinelor ingerate întrucît ele sînt modificate prin acţiunea unor factori multipli: viteza de absorbţie prin mucoasa intestinală, digestia şi absorbţia simultană a proteinelor endogene, transformările metabolice din timpul absorbţiei, rata de prelevare şi de eliberare a aminoacizilor de către ficat şi alte ţesuturi (3; 8; 9).

Randamentul absorbției aminoacizilor este excelent la subiectul normal. Micile cantități de aminoacizi care au scăpat absorbției sînt supuse acțiunii bacteriilor florei intestinale suferind degradări variate:

— dezaminare generatoare de amoniac;

— decarboxilare generatoare de acid carbonic și amine (tiramină, histamină);

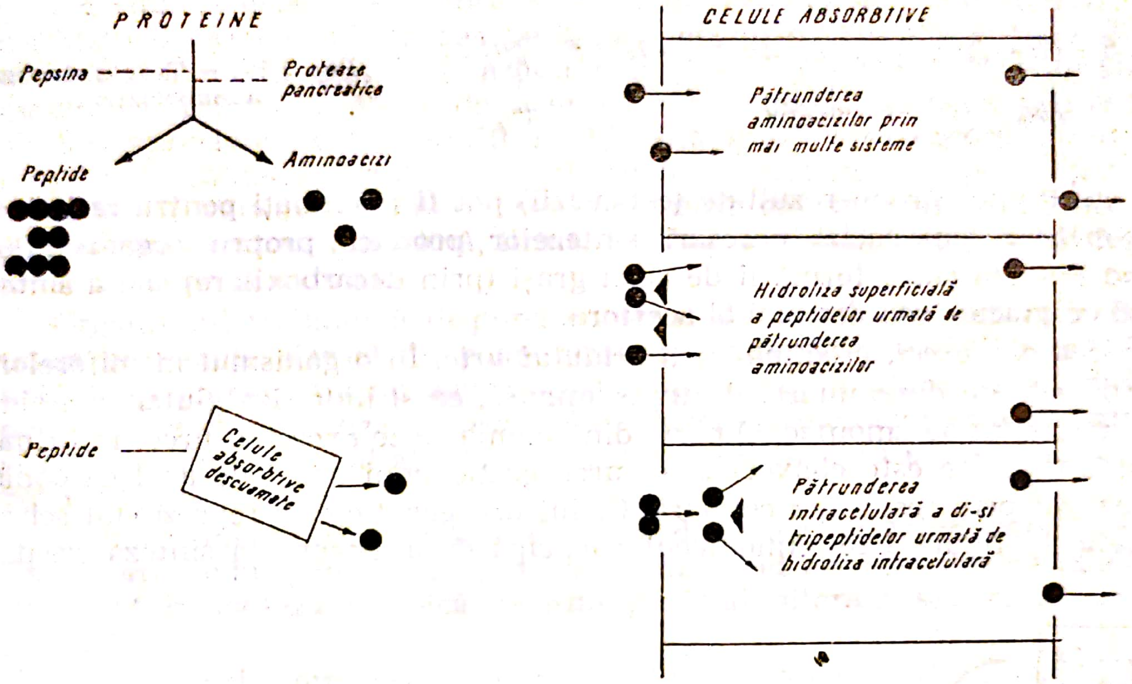

PROTEINE
Pepsina
Proteaze pancreatice
Peptide
Aminoacizi
Peptide
Celule absorbtive descuamate
CELULE ABSORBTIVE
Pătrunderea aminoacizilor prin mai multe sisteme
Hidroliza superficială a peptidelor urmată de pătrunderea aminoacizilor
Pătrunderea intracelulară a di-și tripeptidelor urmată de hidroliza intracelulară

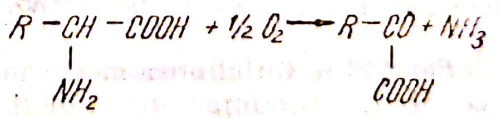
Fig. I.23 — Părăsirea de către proteine a lumenului intestinal ca aminoacizi, di- și tripeptide (după Matthews, 1971).

— desulfurare a aminoacizilor sulfurați, generatoare de hidrogen sulfurat;

— procese complexe de dezaminare, decarboxilare și oxidare din care rezultă scatol și indol (din triptofan) și fenol (din tirozină).

METABOLIZAREA AMINOACIZILOR (4)

Dezaminarea aminoacizilor. Rinichiul și ficatul conțin enzime care convertesc aminoacizii în cetoacizii corespunzători, liberînd azotul sub formă de amoniac și consumînd un atom de oxigen la fiecare ciclu reacțional (fig. I.24).

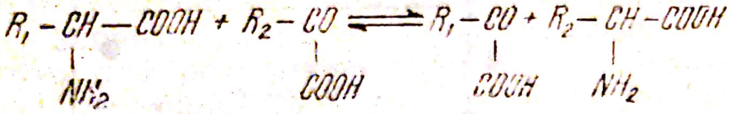


$$R-\underset{NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH + \tfrac{1}{2}O_2 \longrightarrow R-\underset{COOH}{\underset{|}{CO}} + NH_3$$

Fig. I.24 — Dezaminarea aminoacizilor.

Transaminarea corespunde la un transport reversibil pe un cetoacid a unei funcții aminate prelevate de la un aminoacid. În fenomenul de transaminare, este implicat piridoxalfosfatul (vitamina B_6). Transaminarea se produce prin condensarea directă a aminoacidului cu cetoacidul din care rezultă baza Schiff, care este ulterior hidrolizată (Braunstein). Schematic transaminarea este prezentată în figura I.25.

Procesul transaminării și dezaminării explică legătura care există între metabolismul proteinelor pe de o parte și metabolismul glucidelor și lipidelor pe de altă parte. Astfel, după dezaminarea aminoacizior, lanțurile de carbon rezultate (cetoacizii) pot fi reaminați pentru resinteza diferiților aminoacizi necesari sintezelor proteice proprii organismului sau pot lua calea formării de acizi grași (prin decarboxilare) sau a sintezei de glucide sau derivați ai acestora.



$$R_1-\underset{NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH + R_2-\underset{COOH}{\underset{|}{CO}} \rightleftharpoons R_1-\underset{COOH}{\underset{|}{CO}} + R_2-\underset{NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH$$

Fig. 1.25 — Transaminarea aminoacizilor.

Sinteza ureei, creatinei și a acidului uric. În organismul mamiferelor, procesele de dezaminare, de transaminare, ca și hidroliza glutaminei sînt generatoare de amoniac. O parte din amoniac este excretat direct în urină, iar altă parte este convertită în uree grație unui aport de acid carbonic furnizat prin respirația celulară. Ciclul ureogenetic este reprezentat schematic în figura I.26. Amoniacul participă de asemenea la sinteza creatinei și creatininei. Acidul uric este, la om, elementul final al catabolismului acizilor nucleici alimentari și endogeni. Acizii nucleici alimentari suferă o degradare enzimatică în intestin din care rezultă compușii purinici elementari. Aceștia sînt absorbiți, o parte sînt utilizați pentru sinteza de acizi nucleici celulari, iar cea mai mare parte sînt degradați

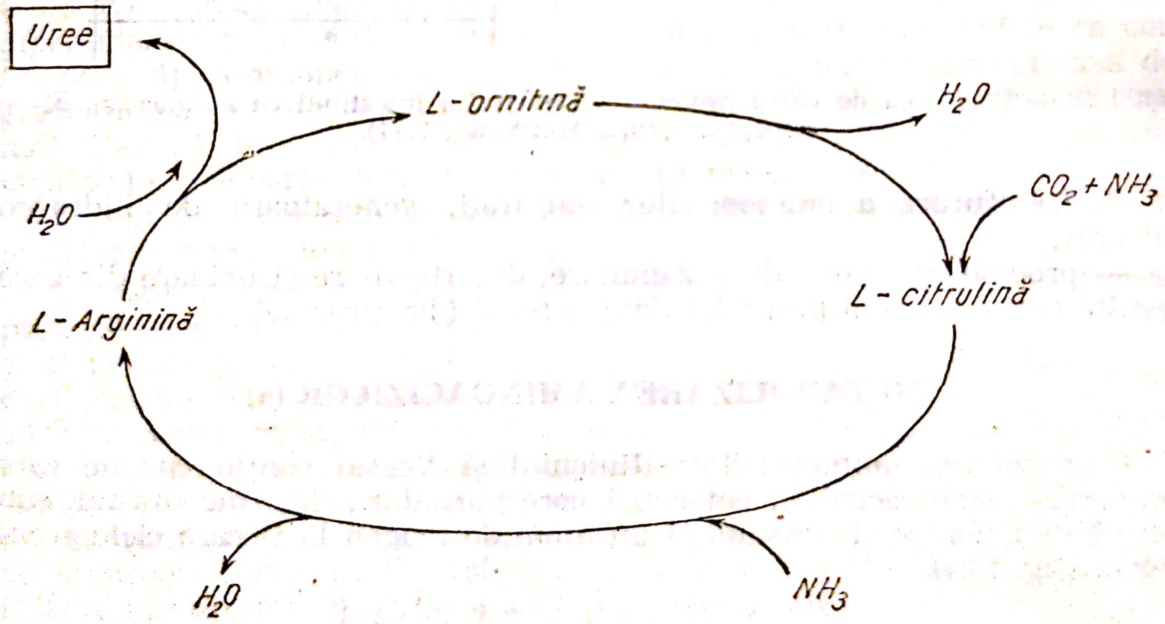


Fig. I.26 — Ciclul ureogenetic.

pînă la acid uric. Acidul uric mai provine și dintr-un lanț de reacții ce duce la sinteza directă de ribonucleotide purinice, pornind de la fosforibozilpirofosfat și glutamină (purinosinteza).

BIOSINTEZA PROTEINELOR

Un subiect este în echilibru azotat cînd excretă în urină și fecale o cantitate de azot egală cu cea pe care a primit-o prin alimentație. Alimentația menține echilibrul azotat sub raport cantitativ și calitativ: cantitativ, printr-un aport de azot care trebuie să acopere pierderile zilnice, apreciate pentru adulți la 1,2—1,5 g proteine/kgcorp greutate ideală/zi și calitativ, printr-un echilibru între proteinele vegetale și cele animale cu valoare biologică crescută, adică cu conținut echilibrat în aminoacizii esențiali (histidină, lizină, leucină, izoleucină, metionină, treonină, triptofan și valină).

Organismul trebuie să dispună constant de aminoacizi pentru a sintetiza proteinele, dar el nu poate sintetiza aminoacizii esențiali menționați. Dacă alimentația nu aduce acești aminoacizi în proporții suficiente pentru a se evita epuizarea rezervelor, sinteza proteinelor este întîrziată și ceilalți aminoacizi, aflați chiar în cantitate suficientă sau excesivă, nu pot fi utilizați.

Ordinea înlănțuirii aminoacizilor în diversele proteine este precis fixată prin codul genetic și lipsa unui aminoacid esențial devine „factor limitant“ în sinteza proteică ce este profund alterată sau chiar compromisă.

Proteinele din organism se găsesc astfel într-o continuă reînnoire. La subiectul cu echilibru ponderal și azotat, încorporarea aminoacizilor în sinteza de proteine compensează exact pierderile suferite (3). Transferul aminoacizilor între plasmă și celule este un proces strîns legat de transferul aminoacizilor din intestin în plasmă. Se admite în general că mecanismele implicate sînt similare (5). Măsurătorile privind aportul celular de aminoacizi au arătat că aceștia nu sînt imediat metabolizați sau încorporați în structuri celulare, ci sînt preluați de celule ca aminoacizi liberi. Ei asigură homeostazia celulară și, în anumite limite, hrănesc celula. Capacitatea homeostaziei este însă limitată, întrucît excesul de proteine din dietă este prompt metabolizat.

S-a constatat că ingesta calorică are o influență substanțială asupra sintezei proteice prin faptul că restricția calorică duce la o creștere importantă a excreției de azot datorită utilizării proteinelor tisulare pentru producerea de energie. Invers, adausul de glucide sau de grăsimi în dietă în cantități ce depășesc necesarul caloric, are ca urmare creșterea retenției de azot.

Unii hormoni intervin la rîndul lor în metabolismul proteic. Hormonii corticoizi și tiroidieni sînt catabolizanți în sensul că influențează transferul proteinelor musculare spre ficat sub formă de aminoacizi pentru metabolizare și eliminare, în timp ce alți hormoni ca insulina, hormonul de creștere și testosteronul sînt anabolizanți, favorizînd acumularea de proteine musculare. Insulina stimulează sinteza proteică în mușchi și induce o scădere a concentrației plasmatice în aminoacizi.

Aminoacizii proveniţi din alimentaţie se adaugă şi se amestecă cu ceilalţi aminoacizi circulanţi care pot fi imediat utilizaţi pentru nevoile organismului, constituind ceea ce s-a numit capitalul (*pool*-ul) metabolic al aminoacizilor.

Proteinele plasmatice circulante îndeplinesc roluri multiple (6):

— rol de rezervor şi tampon proteic, asigurînd evitarea oricărei variaţii a masei proteice circulante;

— eliberare de aminoacizi prin hidroliză enzimatică;

— pătrunderea în celule, unde suferă acţiunea proteolitică a catepsinelor, aminoacizii rezultaţi fiind utilizaţi *in situ* pentru sinteza de proteine tisulare;

— pătrundere în celule, unde suferă transformări, altele decît hidroliza totală şi sînt transformate direct în proteine celulare.

În sinteza proteică, un rol important îl joacă acizii nucleici din nucleoproteine.

Acizii nucleici sînt de două feluri: acidul ribonucleic (ARN) şi acidul dezoxiribonucleic (ADN). De natură polinucleotidică, ei sînt alcătuiţi dintr-o bază purinică sau pirimidinică, o pentoză (riboza pentru ARN şi dezoxiriboza pentru ADN) şi acid fosforic. Ribonucleaza specifică ARN şi dezoxiribonucleaza specifică ADN sînt enzime capabile să depolimerizeze acizii nucleici şi să-i hidrolizeze în nucleotide.

Acizii nucleici sînt constituenţi universali ai celulelor. Ei prezintă localizări intracelulare specifice. Nucleul este foarte bogat în ADN, în afară de nucleol care conţine ARN. ARN este localizat în citoplasmă, în special în microzomi.

ADN este constituentul major al cromozomilor, fiind suportul chimic al eredităţii; el stă la baza sintezei protidice intracelulare. El intervine în sinteza proteinelor citoplasmatice, dar indirect, fiind el însuşi matricea în care se formează ARN. ADN ar fi deci un fel de matrice-mamă, capabilă să producă după imaginea sa matrice-fiice, care la rîndul lor vor fi inductoare ale structurilor protidice.

În celulă există trei tipuri de acizi ribonucleici (ARN): acidul ribonucleic mesager (mARN), acidul ribonucleic de transfer (tARN) şi acidul ribonucleic ribozomal (rARN).

Primul stadiu în sinteza proteică este activarea enzimatică a celor 20 de aminoacizi diferiţi, cu consum de energie, formîndu-se compuşi aminoacilaţi bogaţi în energie. Reacţia de activare are loc în porţiunea solubilă a citoplasmei prin enzime specifice pentru fiecare aminoacid în parte. În această reacţie, fiecare aminoacid reacţionează pentru a forma o legătură macroergică cu molecula specifică transportoare corespunzătoare, constituită din tARN (7). Pentru fiecare aminoacid există o enzimă activatoare specifică şi cel puţin o moleculă de tARN specific, cu care aminoacidul se combină enzimatic. Legăturile macroergice de ATP sînt folosite pentru a se crea o legătură covalentă între aminoacid şi tARN al acestuia. Aminoacidul astfel activat este pregătit pentru a fi asamblat în lanţul polipeptidic.

În stadiul următor al sintezei proteice, mARN provenit din nucleu şi aminoacidul activat, legat de tARN corespunzător, se întîlnesc pe suprafaţa ribozomilor unde are loc formarea lanţului polipeptidic. Aminoacil

— tARN este recunoscut și selectat întrucît el are un triplet anticodon care este complementar cu codonul din molecula de legătură a mARN (codonul este o mică unitate funcțională a moleculei de ADN).

Ulterior, molecula de proteină definitivă se eliberează de ARN, lăsînd locul liber pentru o nouă sinteză.

Acidul ribonucleic poate fi conceput ca un mulaj în care serii informe de aminoacizi vin să ia configurația lor definitivă în concordanță cu codul genetic.

Lanțul peptidic rezultat din sinteza proteică, sub formă alungită, se întîlnește destul de rar sub această structură primară. Numai proteinele fibroase cum ar fi miozina, fibrinogenul etc. au o structură de tip filamentos formînd un lanț lung de aminoacizi.

Mai frecvent, proteinele iau o formă globulară fiind sferoidale și elipsoidale. Este cazul enzimelor, a proteinelor plasmatice etc. Aceste structuri secundare sînt rezultatul unor curburi și plicaturări ale lanțului polipeptidic datorită unor forțe inter- sau intramoleculare.

Structura secundară este stabilizată printr-o serie de legături diverse și în special prin legături de hidrogen. Aceste legături sînt slabe, dar numărul lor mare le asigură o structură stabilă. Stabilitatea este asigurată și prin legăturile hidrofobe realizate de lanțurile laterale hidrofobe și nepolare ale unor aminoacizi (valina, leucina).

Structura secundară se poate replica dînd un nou tip de structură, structura terțiară. Această structură este mult mai stabilizată, nu numai prin legături de hidrogen dar și prin legături ionice electrovalențiale și prin legături covalente, disulfurate, realizînd punți între două lanțuri peptidice.

Mai multe unități moleculare avînd propria lor structură terțiară se pot asocia într-o structură cuaternară. Este exemplul hemoglobinei umane formată din patru lanțuri peptidice combinate cu 4 nuclee feroporfirinice, pentru a forma o proteină cu greutate moleculară de 68 000.

BIBLIOGRAFIE — Metabolismul proteinelor

1. **Bourillon R.** — Biochimie des protéines, *Gazette méd. de France*, 1968, **75**, 3 643.
2. **Guiglione C., Dumazert C.** — Digestion des protides, *Alim. et la vie*, 1958, **46**, 13.
3. **Matthews D. M.** — Intestinal absorption of aminoacids and peptides, *Proc. Nutr. Soc.*, 1972, **31**, 171.
4. **Desnuelle P.** — Introduction à la biochimie des proteines, *Alim. et la vie*, 1958, **46**, 3.
5. **Duane Brown W. E.** — Present knowledge of protein nutrition, în: Present Knowledge in Nutrition, 1967, Third Ed., N.Y.
6. **Kruh J.** — La biosinthese des proteines, *Rev. Fr. d'études; ch. et biologiques*, 1957, 2, 820.
7. **Lehniger A. L.** — Bioenergetics, Second Edition, W. A. Benjamin Inc., Menlo Park, California, 1971.
8. **Podolsky S.** — Clinical Diabetes: Modern Management, Appleton-Century-Crofts/N.Y., 1980.
9. **Tchobroutsky G., Guy-Grand B.** — Nutrition, métabolismes et diététique, 2e ed. (11), Flammarion Médecine, Paris, 1979.

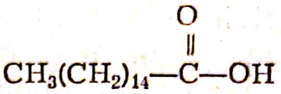
METABOLISMUL LIPIDELOR*

Lipidele sînt substanţe complexe, insolubile în apă, solubile în solvenţi organici nepolari şi care de regulă conţin acizi graşi saturaţi sau nesaturaţi. Principalele lipide cu importanţă în metabolismul şi patologia umană sînt: colesterolul liber şi esterificat cu acizii graşi, trigliceridele sau grăsimile neutre (esteri ai glicerolului cu trei acizi graşi), cefalinele (acizi graşi+glicerol+etanolamină+acid fosforic), lecitina (acizi graşi+glicerol+colină+acid fosforic), sfingomielina (acizi graşi+sfingozină+colină+acid fosforic) (tabelul I.5).

Lipidele din organism *Tabelul I.5*

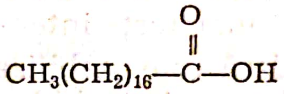
Acizi graşi tipici

Acid palmitic



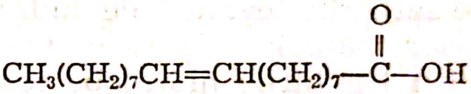
$CH_3(CH_2)_{14}—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—OH$

Acid stearic



$CH_3(CH_2)_{16}—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—OH$

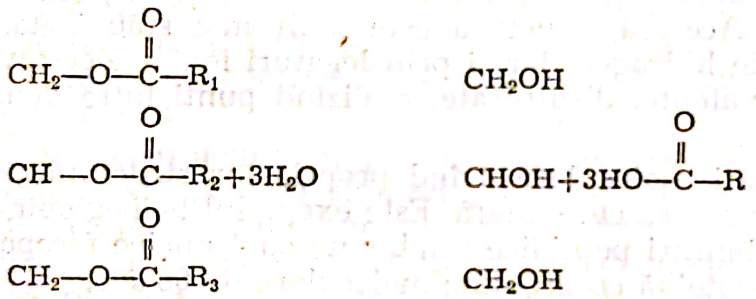
Acid oleic



$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—OH$

(acid gras nesaturat)

Trigliceridele — esteri de glicerol cu 3 acizi graşi



Triglicerid Glicerol

Fosfolipidele — esteri de glicerol+2 acizi graşi şi
1 fosfat=acid fosfatidic
1 fosfat+inozitol=fosfatidil inozitol
1 fosfat+colină=lecitină
1 fosfat+etanolamină=cefalină
1 fosfat+serină=fosfatidilserină

Sfingomielina — esteri de acizi graşi, fosfat colină şi aminoalcool, sfingozină

Cerebrozidele — compuşi conţinînd galactoză, acid gras, sfingozină

Sterolii — colesterol şi derivaţi ai săi, inclusiv steroizii umani

În afară acestora se mai cunosc alte 2 tipuri de lipide ce conţin în moleculă şi glucide: cerebrozidele şi gangliozidele. Acestea, împreună cu sfingomielinele, formează grupul sfingolipidelor.

În organismul uman, lipidele sînt dispuse fie în ţesuturi (lipide tisulare), fie circulă în sînge sub formă de lipoproteine. Acestea sînt macromolecule formate din lipide combinate cu proteine speciale (apoproteine). După originea şi sarcina de transport lipidic, lipoproteinele diferă în compoziţia lor lipidică, şi apoproteinică. Rezultă deci şi proprietăţi fizice, chimice şi imunologice variate, ceea ce a permis separarea a patru clase majore de lipoproteine (tabelul I.6), chilomicronii, lipoproteine cu densitate joasă: LDL (*low density lipoproteins*), lipoproteine cu densitate foarte joasă VLDL (*very low density lipoproteins*) şi lipoproteine cu densitate înaltă: HDL (*high density lipoproteins*). S-au mai izolat şi lipoproteinele intermediare între VLDL şi LDL: IDL (*intermediate lipoproteins*) numite şi „rest VLDL" sau „rest chilomicronic". În condiţii patologice (colestază), în sînge apare lipoproteina Lp-x (1; 7).

---

* O listă a abrevierilor folosite în cadrul metabolismului lipidic se găseşte la capitolul VI (Hiperlipoproteinemiile)

În alimentaţia umană lipidele îndeplinesc mai multe roluri: furnizor de energie, mediu solubil pentru vitaminele liposolubile şi vehicul al acizilor graşi esenţiali.

Lipidele îndeplinesc în organism următoarele roluri importante (1—5):

1. Constituenţi de bază ai hranei; 25—35% din aportul caloric alimentar este reprezentat de lipide (trigliceride).

2. Substanţe energetice: prin catabolizarea unui gram de trigliceride se furnizează acizi graşi care oxidaţi în continuare eliberează 9,3 Kcal. Acizii graşi reprezintă principalul combustibil energogen în organismul uman.

3. Componente de bază ale membranelor celulare (colesterolul şi fosfolipidele), fiind implicate astfel în biologia celulară.

4. Participă la coagulare (fosfolipidele şi acizii graşi), la sistemul imunitar (colesterolul şi acizii graşi), la fenomenele de suprafaţă din cadrul absorbţiei digestive (fosfolipidele şi acizii biliari rezultaţi din catabolizarea colesterolului) sau la realizarea schimburilor gazoase alveolare prin surfactantul pulmonar (lipoproteinele).

5. Solubilizează unele vitamine.

6. Din unii acizi graşi (arahidonic şi linoleic) se formează prostaglandinele, care la rîndul lor intervin în procese fiziologice şi patologice importante.

Rolul major al lipoproteinelor în organism este acela de a transporta lipide în sînge. Cele mai importante sarcini de transport sînt acizii graşi şi colesterolul. Ambele lipide se transportă sub formă esterificată: trigliceride şi esteri de colesterol. La nivelul ţesuturilor trigliceridele şi esterii de colesterol sînt hidrolizaţi rezultînd acizi graşi, care sînt depozitaţi sub formă de trigliceride în ţesutul adipos şi colesterolul liber, care este utilizat de celule în scop structural.

Trigliceridele de depozit pot fi hidrolizate în acizi graşi, care sînt mobilizaţi spre alte ţesuturi (muşchi) în scop energogen. Colesterolul din ţesuturile extrahepatice este transportat, tot prin intermediul lipoproteinelor, spre ficat, de unde este eliminat în intestin.

În afara funcţiei majore de transport lipidic „spre" şi „de la" ţesuturi, lipoproteinele influenţează funcţiile limfocitare şi prin aceasta răspunsul imun în diferite circumstanţe.

ACIZII GRAŞI ŞI TRIGLICERIDELE

Acizii graşi sînt saturaţi şi nesaturaţi (tabelul I.7). În organism ei provin fie din surse exogene (alimentaţie), fie din surse endogene. Prin oxidare ei constituie o importantă sursă de energie.

Tabelul I.6

Caracteristici fizico-chimice generale ale claselor lipoproteinelor plasmatice
(simplificat după Skipski, 1)

Parametri caracteristici	Clasele de lipoproteine									
	Particule lipidice			VLDL		HDL			Reziduul ultracentrifugal	
	Chilomicroni	Particule secundare	Particule endogene	VLDL	LDL	HDL_1	HDL_2	HDL_3	VHDL	Complexul AGL-albumină
Nomenclatură electroforetică	Chilomicroni		Pre-β-lipoproteine		β-lipoproteine	α-lipoproteine				Albumine
Caracteristici ultracentrifugale										
— Densitate γ/ml	1,006	1,006	1,006	1,006	1,063	1,063	1,125	1,210	1,250	1,250
— Variația densității γ/ml				0,94—1,006	1,006—1,063		1,063—1,125	1,125—1,210	1,210—1,250	>1,250
— Constanta de flotație Sf	400—15 000	400—15 000	>400	20—400	0—20	0—3	Sediment	Sediment	Sediment	Sediment
Mobilitate electroforetică										
— Pe hîrtie	La origine	La origine	pre-β cu rest	pre-β	β		α	α		Albumină
— Pe bloc de amidon	α_2	β	α_2—β	α_2	β		α_1	α_1		Albumină
Greutate moleculară	$(0{,}4—30) \times 10^9$	$(0{,}4—30) \times 10^9$		$(5—10) \times 10^6$	$(2{,}2—3{,}5) \times 10^6$		$3{,}86 \times 10^5$	$1{,}86 \times 10^5$	$1{,}51 \times 10^5$	$69 \times 10^3 n$
Diametru (Å)	750—6 000	750—6 000		250—750	170—260		60—140	40—100		Elipsoidală
Forme	Sferică	Sferică	Sferică	Sferică	Sferică	Unele sînt alungite				
Origine	Endogenă	Endogenă	Endogenă	Endogenă	Endogenă	Endogenă			Endogenă	Endogenă
Raportul lipide/proteine	99:1 98:1	99:1 98:2	97:3	92:8	79:21		59:41	44:56	38:62	1:99
Prezența în sînge	După alimentație grasă		După alimentație nelegate de grăsimi	Normal	Normal		Normal	Normal	Normal	Normal

Tabelul I.7

Principalii acizi grași întîlniți în grăsimile umane, animale sau vegetale (după Manta, 2)

Număr atomi de C	Denumirea clasică acid . . .	Denumirea chimică acid . . .	Răspîndire
		Acizi grași saturați	
C_4	Butiric	Butanoic	Unt
C_6	Caproic	Hexanoic	
C_8	Caprilic	Octanoic	Ulei de cocos
C_{10}	Capric	Decanoic	Grăsimi animale
C_{14}	Miristic	Tetradecanoic	Lapte
C_{16}	Palmitic	Hexadecanoic	Grăsimi animale
C_{20}	Arachidic	Eicosanoic	Ulei de nucă
C_{22}	Cohenic	Tetracasanoic	Ulei de pește
C_{24}	Lignoceric	Decasanoic	Cerebrozide
		Acizi grași nesaturați — monoetenici	
C_{16}	Palmitoleic	Δ 9 Hexodecanoic	Lapte, pește
C_{18}	Oleic	Δ 9 Octadecanoic (CIS)	Grăsimi animale și vegetale
C_{20}	Gadaleic	Δ 9 Eicosenoic	Untură de pește
C_{22}	Nervonic	Δ 15 Tetracasenoic	Cerebrozide
		Acizi grași nesaturați — polietenici	
C_{18}	Linoleic	Δ 9, 12, octadeca dienoic	Grăsimi vegetale
C_{18}	Linolenic	Δ 9, 12, 15 octadecatrienoic	Grăsimi vegetale
C_{20}	Arahidonic	Δ 5, 8, 11, 14 eicosatetraenoic	Fosfolipide
C_{22}	Clupanodonic	Δ 4, 8, 12, 15 decasapentoic	Ulei de pește
		Acizi grași hidroxilați	
C_{24}	Cerebronic	Oxi-4-tetracasanoic	Cerebrozide
C_{24}	Oxinervonic	Oxi-15-tetracasanoic	Cerebrozide

CATABOLISMUL ACIZILOR GRAȘI SAU BETA-OXIDAREA

Este procesul prin care acizii grași pierd treptat cîte 2 atomi de carbon din poziția beta sub formă de acetil-CoA. Aceste dezacetilări succesive se fac cu ajutorul unui aparat enzimatic complex format din: tiokinază, acetil-CoA dehidrogenază, enoilhidratază și tiolază. Fiind vorba de o dehidrogenare, ca acceptori de hidrogen sînt folosiți NAD și FAD. Întregul proces are loc în mitocondriile celulelor din ficat, rinichi, mușchi (striat și neted), plămîn, testicul. Fragmentele acetil-CoA care rezultă sînt utilizate la resinteza acizilor grași, la sinteza colesterolului, la cetogeneză și mai ales la oxidarea lor în continuare prin ciclul Krebs, eliberîndu-se o mare cantitate de energie sub forma legăturilor macroergice din ATP. Așa de exemplu, o moleculă de acid stearic (18 C) prin oxidare completă pînă la CO_2 și H_2O eliberează 148 molecule ATP (3; 8; 18).

Sursele endogene de acizi grași sînt: sinteza lor „de novo“ și degradarea trigliceridelor de depozit (lipoliza).

SINTEZA ACIZILOR GRAȘI

Are loc în citozol. Se pleacă de la acetil-CoA, care se carboxilează grație acetil-CoA-carboxilazei, formîndu-se malonil-Co-A și în continuare, sub influența „sintetazei acizilor grași“ (complex format din 7 enzime) și a NADPH ca donator de hidrogen, se produc acetilări succesive, formîndu-se în final un acid gras. Principala sursă de acetil-CoA este glicoliza și într-o mai mică măsură beta-oxidarea sau aminoacizii (leucina, alanina). Ficatul este organul care asigură la om din punct de vedere cantitativ sinteza acizilor grași. Și țesutul adipos participă la această linie metabolică, dar cu o intensitate mult mai redusă. Acidul linoleic și arahidonic, acizi grași esențiali, nu pot fi sintetizați endogen, unica lor sursă în organismul uman fiind cea exogenă (1; 3; 6; 8; 10; 18—21).

Acizii grași exo- sau endogeni sînt orientați, în funcție de necesitățile energometabolice, spre: esterificarea cu colesterolul, glicerolul sau sfingozina cu formarea trigliceridelor și fosfolipidelor, spre gluconeogeneză sau se oxidează. Din acidul linoleic și arahidonic se formează prostaglandinele (3).

Metabolismul acizilor grași este reglat prin mecanisme neurohormonale și prin factori intracelulari, care intervin fie asupra sintezei, fie asupra oxidării.

Stimularea sintezei acizilor grași se face în cazul disponibilității și utilizării crescute a glucozei care mărește oferta de acetil-CoA (prin glicoliză) și de NADPH (prin șuntul pentozelor). O altă cale de stimulare este activarea acetil-CoA-carboxilazei (enzimă cheie) prin citratul rezultat în ciclul Krebs. Scăderea sintezei acizilor grași se produce în cazul creșterii concentrației acizilor grași în celulă. Aceștia acționează fie direct prin inhibiția acetil-CoA-carboxilazei, fie indirect prin inhibiția citratsintetazei, reducîndu-se producerea de citrat (1; 6; 20).

Oxidarea acizilor grași este stimulată de carnitină. Aceasta, sub influența carnitin-aciltransferazei, leagă acidul gras în citozol, numai sub această formă putînd pătrunde prin membrană în mitocondrie. Așadar, carnitina are rol de transportor al acidului gras în mitocondrie (1; 6; 20).

CETOGENEZA ȘI CETOLIZA

Cetogeneza sau formarea corpilor cetonici (acidul acetilacetic, acidul beta-hidroxibutiric, acetona) este o cale metabolică întîlnită atît în condiții normale, cît mai ales în stări patologice (cetoză). Etapele formării corpilor cetonici sînt: beta-hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA), produs care se formează din acizi grași în timpul colesterologenezei (fig. I.27), este transformat în acid acetoacetic prin intervenția HMG-liazei. În continuare, acționează catalitic alte două enzime, acetondecarboxilaza formează acetona și beta-hidroxibutiratdehidrogenaza duce la acidul beta-hidroxibutiric (1; 6).

Cetoliza se produce prin oxidarea corpilor cetonici și se însoțește de eliberare de energie.

Cetogeneza are loc în mitocondriile hepatice, fiind stimulată de oferta crescută de acizi grași (hiperlipoliză) și inhibată de disponibilitatea crescută de glucoză. Cetoliza se produce în mitocondriile țesuturilor extrahepatice, în special în musculatură, care poate, în anumite stări, să utilizeze corpii cetonici ca sursă de energie (1; 6).

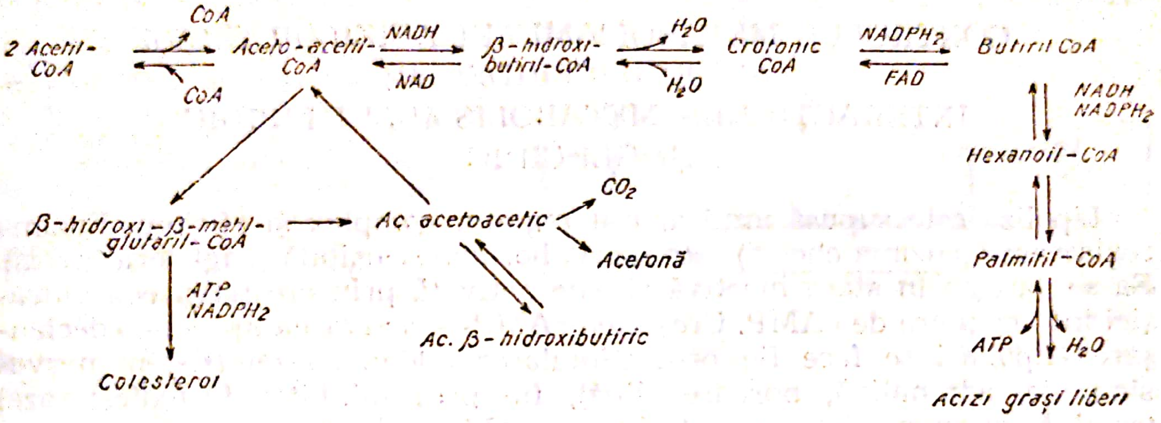

2 Acetil-CoA
CoA
CoA
Aceto-acetil-CoA
NADH
NAD
β-hidroxi-butiril-CoA
H_2O
H_2O
Crotonic CoA
$NADPH_2$
FAD
Butiril CoA
NADH
$NADPH_2$
Hexanoil-CoA
Palmitil-CoA
ATP
H_2O
Acizi grași liberi
β-hidroxi-β-metil-glutaril-CoA
ATP
$NADPH_2$
Colesterol
Ac. acetoacetic
CO_2
Acetonă
Ac. β-hidroxibutiric

Fig. I.27 — Sinteza și catabolismul mitocondrial al acizilor grași; relații între sinteza corpilor cetonici și colesterol (după Siperstein).

SINTEZA TRIGLICERIDELOR

Trigliceridele sau grăsimile neutre sînt esterii glicerolului cu trei acizi grași diferiți. În organismul uman, ele provin din sursă exogenă, alimentară (aproximativ 1—2 g trigliceride/kgcorp/zi) și din sursă endogenă.

Sinteza trigliceridelor (lipogeneza) are loc prin esterificarea progresivă a glicerolului activat în prealabil sub formă de alfa-glicerofosfat. El se unește cu un acid gras (care este activat prin intervenția tiokinazei, ATP și acetil-CoA, formîndu-se acidul fosfatidic (monogliceridă), reacție catalizată de glicerofosfat-aciltransferază. În continuare, se sintetizează „în trepte“ digliceridele și apoi trigliceridele sub influența fosfatidic-acid-fosfatazei, respectiv acil-CoA-diglicerid-aciltransferazei. Sinteza trigliceridelor are loc în microzomii hepatocitelor, adipocitelor și a altor celule; necesită ATP, Mn^{++} și acetil-CoA. Alfa-glicerofosfatul poate fi format în ficat și din transformarea directă a glicerolului sub influența glicerolkinazei. Această enzimă are la nivelul adipocitului o activitate extrem de redusă, motiv pentru care, aici, o sursă importantă de alfa-glicerofosfat este dihidroxiacetonfosfatul, produs rezultat din catalizarea glucozei pe calea glicolizei. În țesutul adipos, lipogeneza depinde, așadar, de aportul și buna utilizare a glucozei (1; 6).

CATABOLISMUL TRIGLICERIDELOR

Catabolismul trigliceridelor sau lipoliza se produce în adipocit prin scindarea treptată a unui acid gras cu formarea digliceridelor apoi a monogliceridelor și, în final, a glicerolului care părăsește adipocitul. Rezultă trei molecule de acizi grași, care fie că participă imediat la resinteza trigliceridelor fără a părăsi celula, fie că părăsesc adipocitul sub forma de AGL. Cele trei reacţii ale lipolizei se desfăşoară sub influenţa lipazei hormonosensibile (triglicerollipaza). O primă reacţie (triglicerid⟶ diglicerid) este lentă, fiind dependentă de factori reglatori neurohormonali, iar celelalte două reacţii sînt rapide şi se pare că nu sînt supuse controlului neurohormonal (6).

CONTROLUL METABOLISMULUI ACIZILOR GRAŞI ŞI TRIGLICERIDELOR; INTERACŢIUNEA METABOLISMULUI LIPIDIC ŞI GLUCIDIC

Lipoliza este supusă unui aparat reglator complex şi eficient. Enzima reglatoare („enzima cheie“) este lipaza hormonosensibilă (trigliceridlipaza). Ea se găseşte în stare inactivă şi este activată prin creşterea concentraţiei intracelulare de cAMP. Creşterea cAMP⟶activarea lipazei⟶declanşarea lipolizei se face fie prin stimularea adenilciclazei (sistem nervos simpatic, adrenalină, noradrenalină), fie prin inhibiţia fosfodiesterazei (cofeină, hormoni tiroidieni). Scăderea cAMP⟶inactivarea lipazei⟶inhibarea lipolizei se realizează prin insulină, acid nicotinic şi prostaglandine, care au o dublă acţiune: inhibă adenilciclaza şi stimulează fosfodiesteraza.

Lipogeneza şi lipoliza sînt într-o strînsă legătură, în raport cu starea nutriţională şi balanţa energetică. Dacă la nivelul adipocitului există un aport suficient de glucoză şi o bună utilizare a sa pe calea glicolizei, se va furniza alfa-glicerofosfat (prin intermediul dihidroxiacetonfosfatului), ceea ce favorizează esterificarea sa cu acizii graşi rezultaţi din lipoliză formîndu-se trigliceridele. În caz de aport glucidic scăzut (inaniţie) sau glicoliză deficitară (diabet zaharat), disponibilitatea de alfa-glicerolfosfat este mică, esterificarea nu se produce, iar acizii graşi rezultaţi din lipoliză părăsesc celula împreună cu glicerolul, care este metabolizat în ficat. Rezultă deci, că prin dozarea AGL în sînge (normal 0,5—0,6 mEq/l) nu ni se oferă un tablou cantitativ corect al lipolizei, deoarece o parte din acizii graşi rezultaţi se pot reesterifica imediat, fapt care la glicerol nu se petrece. De aceea, parametrul cel mai fidel al lipolizei trigliceridelor adipocitare este glicerolemia urmărită dinamic (1; 6; 20).

Aportul de glucoză scade lipoliza, reduce betaoxidarea acizilor graşi, reduce cetogeneza şi stimulează totodată sinteza acizilor graşi.

La rîndul lor, acizii graşi influenţează metabolismul glucozei astfel (1; 6):

— inhibă glicoliza prin inhibiţia hexokinazei, fosfofructokinazei şi piruvatdehidrogenazei;

— inhibă şuntul pentozelor prin inhibiţia glucozo-6-fosfatdehidrogenazei şi 6-fosfogluconatdehidrogenazei;

— stimulează gluconeogeneza hepatică direct prin activarea piruvatcarboxilazei care catalizează transformarea piruvatului în oxalacetat (prima etapă a gluconeogenezei) şi indirect prin inhibiţia glicolizei şi şuntului pentozelor, crescînd astfel oferta de substrat.

TOPOGRAFIA METABOLISMULUI; DINAMICA ACIZILOR GRAȘI ȘI TRIGLICERIDELOR

În figura I.28 este redată topografia metabolismului, alături de dinamica acizilor grași și trigliceridelor în organismul uman (3; 6). În ficat, are loc sinteza acizilor grași, trigliceridelor (din acizi grași proveniți din țesutul adipos și corpilor cetonici). În țesutul adipos se formează trigliceride și, într-o cantitate neglijabilă, acizi grași. Procesele lipolitice la acest nivel sînt deosebit de importante. AGL eliberați de aici sînt distribuiți musculaturii (1/3) și ficatului (2/3). Un loc aparte este reprezentat de artere unde are loc o intensă activitate metabolică lipidică. Trigliceridele exogene și cele endogene sînt transportate prin chilomicroni și VLDL de la intestin și ficat spre țesutul adipos și musculatură. La acest nivel, acționează lipoproteinlipaza care hidrolizează trigliceridele și introduce acizii grași în mușchi unde se oxidează energogen și în țesutul adipos unde se depozitează sub forma de trigliceride. S-a constatat că la nivelul mușchiului există o competiție între glucoză și AGL în utilizarea lor energogenă. În cazul hiperlipolizei și aportului scăzut de glucoză, mușchiul utilizează preferențial AGL prevenind astfel hipoglicemia (1).

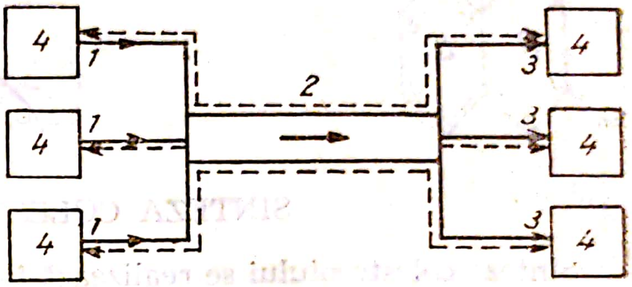


Fig. I.28 — Dinamica generală a acizilor grași în organismul uman.
Secvența 1 = Eliberarea AGL din organele de sinteză și depozitare, în special țesutul adipos.
Secvența 2 = Transportul predominant al AGL.
Secvența 3 = Captarea AGL de către organele metabolizante (în special ficat, țesut muscular, țesut adipos).
Secvența 4 = Metabolizarea acizilor grași; sinteza și esterificarea, catabolizarea energogenă, participarea la sinteza principalelor lipide și lipoproteine umane.

Această diferențiere topografică a metabolismului, cît și cinetica acizilor grași și a trigliceridelor este consecința diferențierii dotării enzimatice a organelor, a aportului intermitent de combustibili energogeni prin hrană, depozitării și eliberării intermitente de energie. AGL sînt unii dintre cei mai importanți combustibili energogeni, motiv pentru care *turnover*-ul lor în organism este foarte rapid. Astfel, deși au o concentrație plasmatică redusă comparativ cu celelalte lipide (0,6 mEq/l:15 mg/100 ml), timpul lor de înjumătățire biologică este de 2—3 minute, ceea ce înseamnă că în fiecare minut un sfert de AGL plasmatici sînt preluați de țesuturi. Trigliceridele au un *turnover* mai lent. Totuși, s-a evidențiat o remaniere permanentă a trigliceridelor adipocitare (1; 20).

COLESTEROLUL

Colesterolul este un derivat steroidic a cărui structură de bază este nucleul ciclopentano-perhidro-fenantrenic (fig. I.29). În corp se găsește sub formă liberă, neesterificat (predominînd în țesuturi) și ca esteri de colesterol, în special în lipoproteinele plasmatice, unde 75% circulă sub această formă, restul de 25% fiind neesterificat. Colesterolul provine din surse exogene (alimentare — 1 g/zi) și endogene.

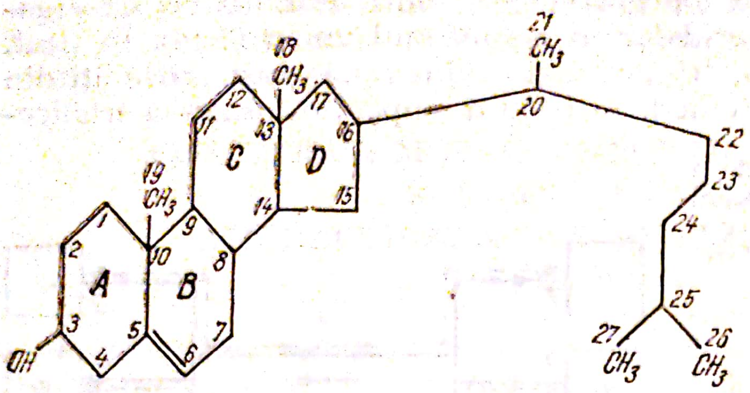


Fig. I.29 — Formula colesterolului. Structura de bază este nucleul ciclopentano-perhidro-fenantrenic format din 3 nuclee hexagonale (A—B—C) și un nucleu pentagonal (D).

SINTEZA COLESTEROLULUI

Sinteza colesterolului se realizează în patru etape (1; 6):

— Activarea acetil-CoA prin tiolază și condensarea ei cu formarea de beta-hidroximetilglutaril-CoA (HMG—CoA), sub influența HMG—CoA-sintetazei. HMG—CoA este în continuare redusă la mevalonat prin catalizarea efectuată de HMG—CoA-reductază (enzimă reglatoare-cheie).

— Prin condensarea unităților izoprenoide (rezultate din fosforilarea și decarboxilarea mevalonatului) se formează scualenul (prin catalizarea scualensintetazei).

— Scualenul își închide lanțul său de 30 C generînd nucleul ciclopentanoperhidrofenantrenic, numit în această fază lanosterol.

— Se trece apoi prin mai multe etape intermediare, formîndu-se în final colesterolul.

Sinteza colesterolului are loc în microzomii din hepatocite, celulele corticosuprarenalei, piele, intestin, testicul, artere, ovar, țesut adipos. De mare importanță este sinteza din ficat și intestin. În afara HMG—CoA-reductazei intervine un complex multienzimatic, ATP și NADPH.

CATABOLISMUL COLESTEROLULUI

Catabolismul sau eliminarea colesterolului din organism se face fie prin transformare în acizi biliari, fie prin excreție, sub formă de steroli neutri. Ambele forme se elimină prin bilă în intestin și mai departe prin fecale. O parte din acizii biliari și colesterolul ajunși prin bilă în intestin se reabsorb pe cale portală și se reîntorc la ficat.

Colesterolul participă la formarea hormonilor steroizi care reprezintă o cale prin care acesta este de fapt eliminat din „*pool*-ul colesterolic" al organismului (1).

HOMEOSTAZIA INTRACELULARĂ A COLESTEROLULUI

Sinteza colesterolului este controlată prin intermediul HMG—CoA-reductazei. Activitatea ei este deprimată prin *feed-back* negativ de către colesterolul intracelular ca produs final. Cu alte cuvinte, colesterolul o dată sintetizat își limitează propria sa sinteză. Cea mai puternică inhibiție a HMG—CoA-reductazei este realizată de către colesterolul din LDL, care suprimă concomitent și sinteza scualenului (prin inhibiția scualensintetazei) (7).

Recent (12), s-a demonstrat inhibiția HMG—CoA-reductazei de către produșii non-sterolici rezultați din metabolismul mevalonatului: izopentil-RNA, farnesilpirofosfat, dolicol și ubiquinona. Toate aceste mecanisme de reglare a sintezei colesterolului prin enzima-cheie au fost numite „reglare *feed-back* multivalentă“ (12).

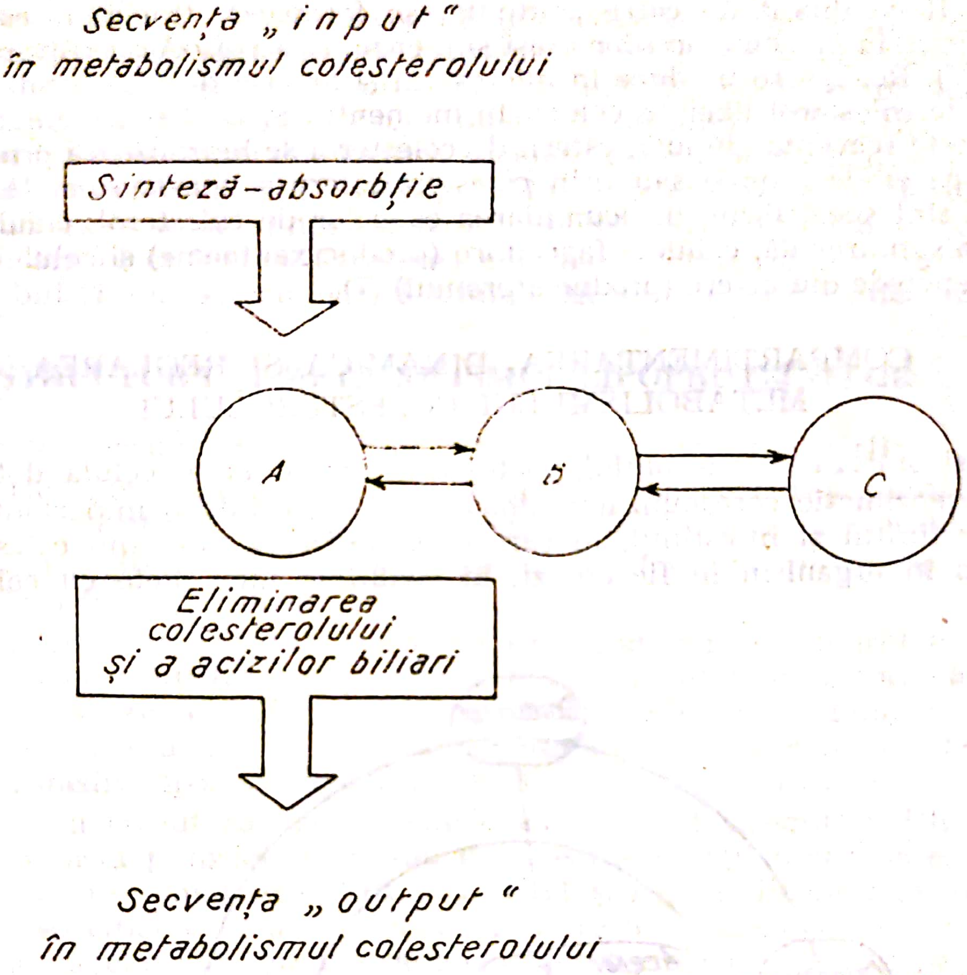

Secvența „input“
în metabolismul colesterolului
Sinteză-absorbție
A
B
C
Eliminarea colesterolului și a acizilor biliari
Secvența „output“
în metabolismul colesterolului

Fig. I.30 — Modelul „triplului *pool*“ al colesterolului (modificat după Dietschy și Wilson, 9):
A=*Pool*-ul cu schimb rapid; B=*Pool*-ul cu schimb lent; C=*Pool*-ul cu colesterol practic fix.
Secvențele „input“ (sinteza și absorbția) și „output“ (eliminarea și degradarea) afectează numai *pool*-ul A al colesterolului.

În fiecare celulă *pool*-ul colesterolului liber este format din secvența „input“ și „output“ (fig. I.30). Secvența „input“ cuprinde: a) captarea colesterolului din lipoproteine și b) sinteza intracelulară. Secvența „output“ este formată din: c) utilizarea colesterolului la sinteza membranelor și d) părăsirea celulei prin: secreție (în ficat ca: acizi biliari, colesterol biliar, lipoproteine; în corticosuprarenală ca hormoni steroizi). În starea de echilibru metabolic: „input“ (a+b)=„output“ (c+d). Dacă secvența „output“ este constantă, captarea colesterolului din lipoproteine (a) este în relație inversă cu sinteza intracelulară (b). Dacă secvența „output“ se amplifică (prin secreție biliară, creșterea exagerată a celulelor care necesită colesterol pentru sinteza membranelor), va fi crescută sinteza intracelulară (7).

În eventualitatea unui „input“ crescut al colesterolului liber care nu poate fi echilibrat de către „output“, se formează, tranzitor, esteri de colesterol, în prezența acizilor grași și a enzimei acil-CoA-acetiltransferaza (ACAT). Reacția se produce în microzomi și are rol de a preveni acumularea de colesterol liber în celulă. În momentul în care secvența „output“ depășește secvența „input“, esterii de colesterol se hidrolizează prin acțiunea lipazei lizozomale sau prin colesterolesteraza non-lizozomală. Unele celule sînt specializate în acumularea esterilor de colesterol: celulele din glanda suprarenală, celulele fagocitare (produc xantoame) și celulele musculare netede din artere (produc ateromul) (7).

COMPARTIMENTAREA, DINAMICA ȘI REGLAREA METABOLISMULUI COLESTEROLULUI

Deși sinteza colesterolului poate avea loc în orice celulă dotată cu aparat enzimatic corespunzător, două organe prezintă o importanță deosebită: ficatul și intestinul, în care se sintetizează 95% din colesterolul produs în organism în fiecare zi, în condițiile unei diete cu colesterol redus.

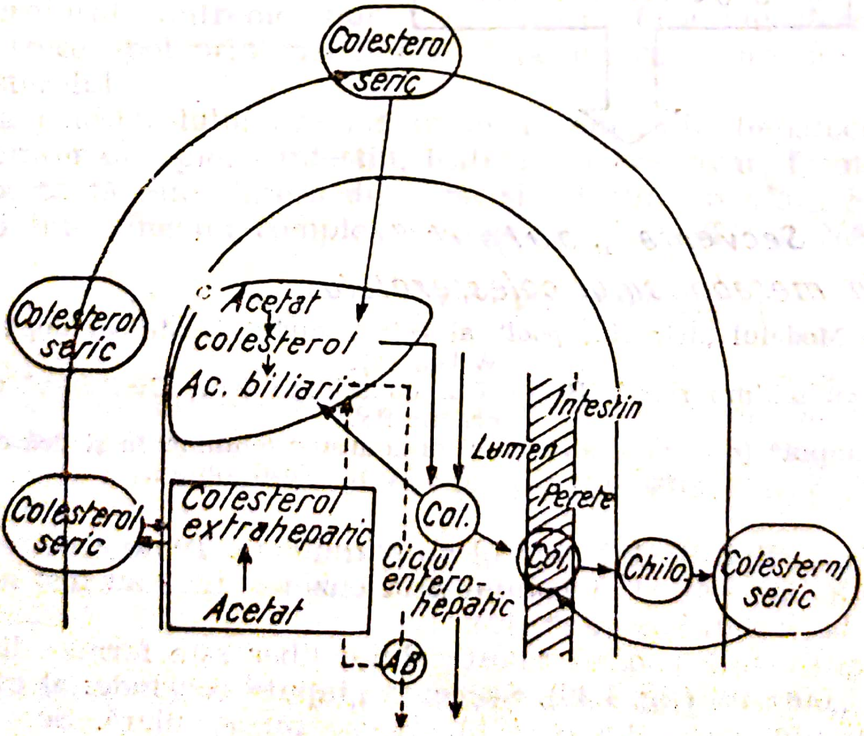

Colesterol seric
Colesterol seric
Acetat
colesterol
Ac. biliari
Colesterol seric
Colesterol extrahepatic
Acetat
Col.
Ciclul entero-hepatic
AB
Intestin
Lumen
Perete
Col.
Chilo
Colesterol seric

Fig. I.31 — Reglarea de ansamblu a metabolismului colesterolului:
COL=colesterol; CHILO=chilomicroni; AB=acizi biliari.

S-a calculat că ficatul sintetizează zilnic 900 mg colesterol, care este distribuit astfel: 250 mg se transformă în acizi biliari, 550 mg este eliminat în bilă sub formă de steroli neutri, iar 100 mg este distribuit pentru tegumente (7). În fiecare zi, 1 500 mg colesterol este îndepărtat din plasmă prin catabolismul LDL (detalii în capitolul următor). Cantitatea de colesterol secretată de ficat sub formă de lipoproteine se estimează a fi de 1 300 mg. La nivelul ficatului, sosește colesterolul din „restul chilomicronic". Acesta este de origine exogenă (alimentară) și endogenă (intestinală). Din cele 1 000 mg colesterol introduse zilnic în organism se absoarbe doar 30—50%, iar restul se elimină. Ficatul mai dispune și de colesterolul sosit aici prin VLDL și HDL (aproximativ 1 300 mg/zi) (7; 9) (fig. I.31).

Alimentația este unul din factorii reglatori cei mai importanți ai metabolismului colesterolului. Dieta bogată în colesterol → inhibă HMG — CoA-reductaza → scade sinteza hepatică de colesterol. O dietă săracă în colesterol are efect invers. Creșterea eliminării colesterolului sub formă de acizi biliari sau steroli neutri stimulează sinteza sa hepatică (7; 9).

STRUCTURA ȘI METABOLISMUL LIPOPROTEINELOR

O macromoleculă lipoproteinică este formată din două părți:

— partea „transportată" sau „sarcina" de transport, reprezentată de acizii grași esterificați sub formă de trigliceride și esterii de colesterol și

— „transportorul" sau „partea structurală" formată din apoproteine, fosfolipide și colesterol liber.

Trigliceridele și esterii de colesterol sînt lipide apolare, hidrofobe. Ele sînt dispuse în centrul macromoleculei fiind „învelite" de apoproteine și de lipidele polare, hidrofile, adică colesterolul liber și fosfolipidele. În felul acesta, se reușește „solubilizarea" trigliceridelor și esterilor de colesterol în mediul apos al sîngelui în vederea transportului lor.

Inițial, s-a crezut că aproproteinele au doar rol structural. Ulterior, pe lîngă această proprietate li s-au demonstrat funcții importante, cum sînt „activarea — inhibarea" LPL sau LCAT și legarea lipoproteinelor de receptorii specifici celulari, specializați în recunoașterea apoproteinelor B și E. În tabelul I.8 sînt prezentate apoproteinele evidențiate pînă în 1981 la om, clasa lipoproteinică în care sînt prezente.

Din punct de vedere funcțional, în lanțul peptidic al apoproteinelor s-au demonstrat fragmente specializate în: legarea lipidelor, recunoașterea receptorilor celulari, determinismul antigenic și activarea sau inhibarea enzimelor LPL, LCAT (23).

În metabolismul lipoproteinelor se cunosc mai multe etape (7; 24):

— Sinteza și secreția lipoproteinelor „native": chilomicronii (în intestin), VLDL (în ficat), HDL (în intestin și ficat).

— Formarea lipoproteinelor „mature" (chilomicroni, VLDL, HDL) în urma schimburilor non-enzimatice de apoproteine și lipide ce au loc între diferite lipoproteine.

— Catabolizarea „în cascadă" a chilomicronilor și VLDL „mature", în timpul cărora se formează „resturile" VLDL, „resturile chilomicronice", LDL.

Tabelul I.8

Tabel rezumativ asupra nomenclaturii apolipoproteinelor bazată pe aminoacidul carboxiterminal

(după Fredrickson și Alaupovic)

Nomenclatura în funcție de aminoacidul carboxiterminal	Nomenclatura clasică (A-B-C)	Familiile lipoproteice	Alte denumiri	Aminoacidul N-terminal	Componente antigenice
APO-LP-SER	APO-C	LP-2	C I, D_1 R-VAL Fracția V	Treonina	Unic-C I
APO-LP-GLU			C II, D_2 R-GLU Fracția V	Treonina	Unic-C II
APO-LP-ALA			C III, D_3, D_4 R-ALA Fracția V	Serina	Unic-C III
APO-LAL	APO-B	CB-B	B APO-LP-SER R-SER	Acidul glutamic	Unic CA și LP-B
APO-LP-THR	APO-A	LP-A	A I, R-GLM I R_1-THR, A_2—THR R_3-TAR Fracția III—IV		Unic A I
APO-LP-GLM			A II, R-GLM II R-GLM Fracția IV Fracția III	Blocat	Unic A II

— O parte din „resturile VLDL“ se transformă în LDL, iar cealaltă parte este captată de artere, mușchi și în final de ficat pentru a fi catabolizate.

— Degradarea LDL se produce atît în parenchimurile extrahepatice unde se depun esterii de colesterol, cît și în ficat.

În cadrul acestor etape, care vor fi detaliate în capitolul „Hiperlipoproteinemiile“, sarcina majoră de transport lipidic este realizată astfel:

— Chilomicronii formați în intestin transportă trigliceride și colesterol exogene.

— VLDL sintetizate în ficat transportă trigliceride și colesterol endogene.

— LDL are rol de „rezervor“ plasmatic al esterilor de colesterol.

— HDL transportă colesterolul de la țesuturi spre ficat, participînd și la esterificarea colesterolului prin LCAT.

Chilomicronii și VLDL sînt supuse acțiunii LPL, enzimă ce hidrolizează trigliceridele, rezultînd AGL care sînt introduși în țesutul adipos (unde se depozitează sub formă de trigliceride) sau muscular (pentru a fi oxidați în scop energogen).

În cursul catabolismului lipoproteinelor bogate în trigliceride se formează „resturile“ de VLDL și chilomicroni (IDL) și în final LDL. O parte din LDL care sînt foarte bogate în esteri de colesterol pătrunde în parenchimurile extrahepatice unde „cedează" esterii de colesterol. Colesterolul liber care părăsește țesuturile este „acceptat" pe HDL, unde este esterificat prin intermediul LCAT. De aici, este transportat la ficat fie prin HDL, fie prin „resturile VLDL", „resturile chilomicronice" (IDL) sau LDL, la nivelul cărora este transferat în prealabil prin intermediul apoproteinei D (24).

Aceste etape metabolice, deosebit de complexe, sînt însoțite de importante modificări ale apoproteinelor.

INTEGRAREA METABOLISMULUI LIPIDIC ȘI LIPOPROTEIC ÎN CADRUL FUNCȚIEI GENERALE METABOLICE A ORGANISMULUI

Organismul este supus în fiecare moment unor situații la care trebuie să se adapteze. „Orice adaptare este o integrare" a spus Barcroft în 1938. În cadrul integrării, reglarea metabolismului este de o importanță covîrșitoare. Aceasta se realizează prin două căi majore: *hormonală și nervoasă,* ambele determinînd și aportul alimentar (3).

Redăm mai jos modul în care sistemul nervos și hormonal intervine în reglarea metabolică în etapa absorbtivă și postabsorbtivă.

Etapa absorbtivă (postalimentară — anabolizantă) include primele 10—12 ore după prînz și se caracterizează prin aport de substanțe energoplastice: glucoză, aminoacizi, acizi grași (din chilomicroni și VLDL). Acestea declanșează secreția de insulină care va determina activarea principalelor căi metabolice anabolizante: lipogeneza, glicogenogeneza, proteinogeneza.

Etapa postabsorbtivă — catabolizantă este defalcată în secvența imediată (12—18 ore după ultimul prînz) și secvența tardivă (18—24 ore după ultimul prînz). Acestea se caracterizează prin lipsa aportului alimentar exogen, reducerea treptată a concentrației serice a glucozei, aminoacizilor și chilomicronilor. De fapt, etapa postabsorbtivă, imediată sau tardivă, este o stare de înfometare a organismului care nu se întîlnește în condiții fiziologice. Ea este aproape similară cu alte stări în care organismul solicită energie (efort fizic, *stress*). Pentru mobilizarea ei din depozite (glicogen, trigliceride, proteine), intră în joc:

— sistemul nervos simpatic și catecolaminele, ca o reacție imediată;

— glucagonul, STH, cortisolul, ca o reacție întîrziată; concomitent concentrația insulinei scade.

Prin aceste căi se declanșează mobilizarea glucozei din glicogen și a AGL din trigliceride. În eventualitatea nefiziologică a unei înfometări prelungite, rezervele de glicogen hepatic și muscular se epuizează în 2—3 zile. Glucoza va proveni doar din gluconeogeneză, sursele fiind AGL și aminoacizii. Principala sursă energetică pentru mușchi este reprezentată de AGL. Creierul utilizează glucoza „neoformată" și corpii cetonici aflați în exces în sînge datorită hipercetogenezei hepatice (din AGL ce provin din țesutul adipos). Ordinea consumului rezervelor energetice este deci: glicogen, trigliceride, proteine.

BIBLIOGRAFIE — Metabolismul lipidelor

1. **Mincu I., Hâncu N.** — Lipidologie clinică, vol. I, Ed. Medicală, București, 1976.
2. **Mincu I., Hâncu N.** — Obezitatea, diabetul zaharat, colesterolul și ateroscleroza, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977.
3. **Mincu I., Hâncu N.** — Bolile metabolice în practica medicală, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
4. **Mincu I., Hâncu N.** — Lipidologie clinică, vol. II, Ed. Medicală, București, 1982.
5. **Masoro E. J.** — Lipids and Lipids Metabolism, Ann. Rev. Physiol., 1977, **39**, 301—321.
6. **Coleman J. E.** — Metabolic Interrelationships between Carbohydrates, Lipids and Proteins, în: „Metabolic Control and Disease", Ph. K. Bondy și L. E. Rosenberg (sub red.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, ed. a VIII-a, 1980.
7. **Havel R. J., Goldstein J. L., Brown M. S.** — Lipoproteins and lipids transport, în ibid., 6.
8. **Foster D. W., McGarry J. D.** — Intermediary metabolism of Carbohydrates, Lipids and Proteins, în: „Harrison's Principles of Internal Medicine", K. J. Isselbacher, R. D. Adams, E. Braunwald, R. G. Petersdorf, J. D. Wilson (sub red.), McGraw-Hill Book Co., 1980, New York.
9. **Brown M. S., Goldstein J. L.** — The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism, în: ibid. 8.
10. **Mazur A., Harrow B.** — Textbook of Biochemistry, W. B. Saunders Co., Philadelphia, ed. a X-a, 1971.
11. **Herbert P. N., Gotto A. M., Fredrickson D. S.** — Familial Lipoprotein Deficiency, în: „The Metabolic Basic of Inherited Disease", J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson (sub red.), McGraw-Hill Book Co., New York, ed. a IV-a, 1978.
12. **Brown M. S., Goldstein J. L.** — Multivalent feed-back regulation of HMG-CoA reductase, a control mechanism coordinating izoprenoid synthesis and cell growth, J. Lipid. Res., 1980, **21**, 505—517.
13. **Geelen M. J. H.** — Short-term Hormonal Control of Hepatic Lipogenesis, Diabetes, 1980, **29**, 12, 1 006.
14. **Nicoll A., Lewis B.** — Evaluation of the roles of lipoprotein metabolism: in vivo and in vitro studies in man, Europ. J. Clinical Investig., 1980, **10**, 487—495.
15. **Kunsi T., Saarinen P., Nikkila E. A.** — Evidence for the role of hepatic endothelial lipase in the metabolism of plasma HDL$_2$ in man, Atherosclerosis, 1980, **36**, 589.
16. **Alaupovic P.** — Structures et fractions des lipoproteines plasmatiques en relation avec les hyperlipoproteinemies et athérosclerose, Gaz. Med. France, 1980, 12, 11—21.
17. **Brewer H. B.** — High Density Lipoproteins: An Overview in „Report of the HDL Methodology Workshop", Edition K. Lippel, NIH Pb, Nr. 79—1 661, 1979, p. 29—42.
18. **Capîlna S., Tănăsescu O., Truția E.** — Biochimie medicală, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1978.
19. **Popescu Aurora, Cristea Elena, Zamfirescu-Gheorghiu Marcela** — Biochimie medicală, Ed. Medicală, București, 1980.
20. **Cucuianu M.** — Biochimie clinică, vol. I, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977.
21. **Dumitru I. F.** — Biochimie, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1980.
22. **Sodhi H. S.** — Physiopathologie et traitement des hyperlipidémies, Das Mediziniche Prisma, 1981, 1.
23. **Pownall H. J.** — Structure and Function of the Human Plasma Apolipoproteins, în: „Atherosclerosis", A. M. Gotto jr., L. C. Smith, B. Allen (sub red.), Springer Verlag, New-York-Heidelberg, 1980.
24. **Brewer H. B. jr.** — Current Concepts of the Molecular Structure and Metabolism of Human Apolipoproteins and Lipoproteins, Klin. Wochenschr., 1981, **59**, 1 023—1 035.

METABOLISMUL APEI ŞI ELECTROLIŢILOR. METABOLISMUL MINERAL. OLIGOELEMENTELE

APA

Cantitate totală şi distribuţie în organism. Apa totală a corpului reprezintă 40—60% din greutatea unui subiect adult, procent mai mare la bărbaţi (cca 55%) decît la femei (cca 50%). Un bărbat cîntărind 75 kg conţine în total 42 l apă, din care 28 l se găsesc în interiorul celulelor (cca 2/3 din întreaga cantitate de apă din corp), restul găsindu-se în afara celulelor (2,8 l în interiorul vaselor şi 11,2 l în sectorul interstiţial aflat între vase şi celule) (fig. I.32).

Procentul apei intracelulare include şi apa existentă în ţesutul conjunctiv dens, în cartilaje şi oase, ţesuturi care datorită slabei lor vascularizări participă mai greu la schimburile permanente ce au loc cu sectorul extracelular.

O altă parte din apa organismului, care poate fi inclusă fie în apa intracelulară, fie în apa extracelulară, este aşa-zisa apă transcelulară, prezentă în colecţiile lichidiene create prin transport sau activitate secretorie (lichid salivar, pancreatic, intestinal, cefalorahidian, umoarea apoasă etc.).

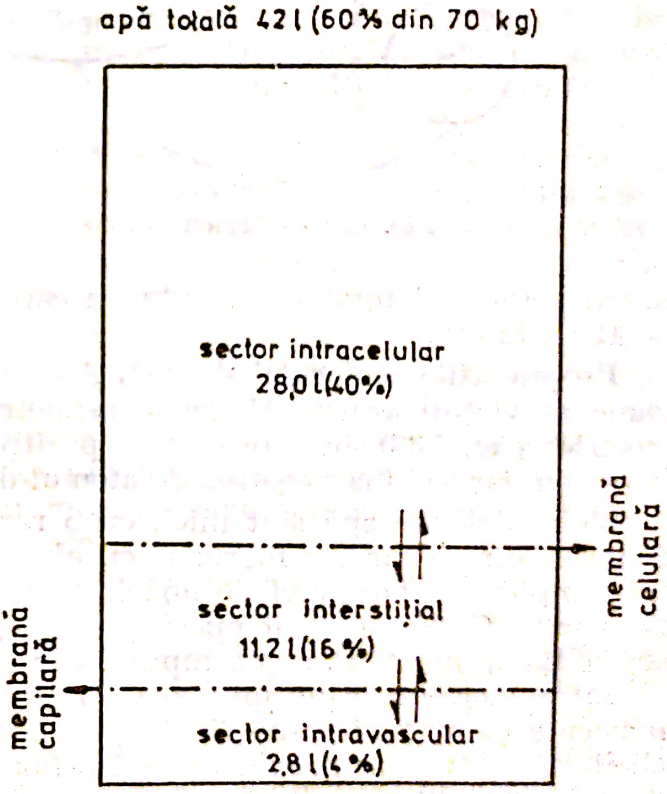


Fig. I.32 — Distribuţia apei în organism.

Determinarea apei totale a corpului se poate face cu ajutorul tehnicii diluţiei apei grele, a oxidului de deuteriu (D_2O), ori a oxidului de tritiu.

Variaţiile individuale în conţinutul de apă al corpului sînt dependente în primul rînd de gradul de adipozitate. Întrucît ţesutul gras conţine un procent mai mic de apă (cca 20%), cu cît țesutul adipos este mai abundent cu atît procentul de apă este mai mic. Aceasta este principala cauză ce explică proporția mai mică de apă la femeie decît la bărbat. Dacă se face corecția pentru țesutul adipos al individului, apa totală din „masa slabă“, indiferent de sex, conține aproape invariabil un procent de apă de 72%. Masa slabă a corpului poate fi apreciată indirect, prin determinarea potasiului total al corpului, a cărui concentrație intracelulară este de 120 mEq/kg.

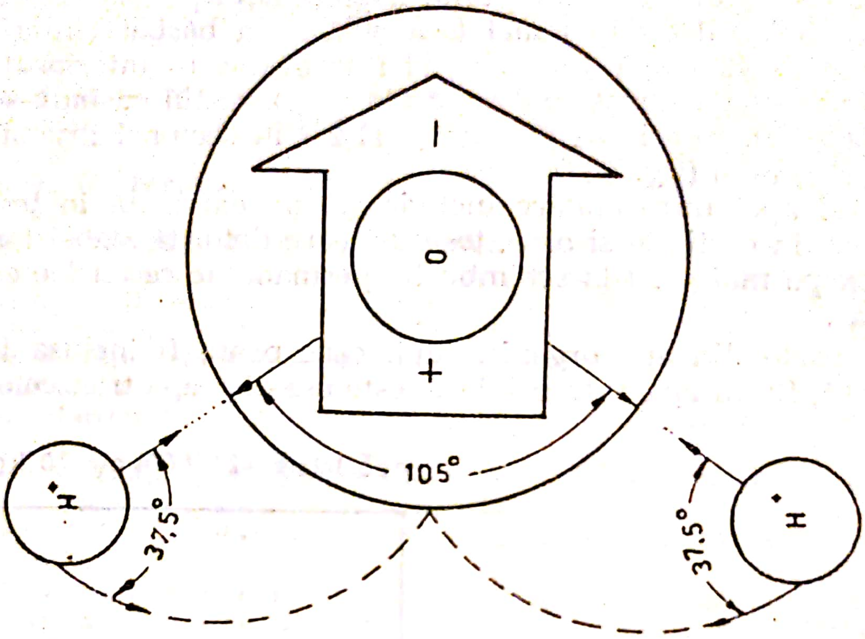


Fig. I.33 — Caracterul de dipol al moleculei de apă.

Proprietățile moleculei de apă. Apa este principalul component anorganic al viețuitoarelor. Molecula asimetrică a apei realizează un „dipol electric“ (fig. I.33), în care sarcina pozitivă este dată de cei doi atomi de hidrogen, iar sarcina negativă de atomul de oxigen (H_2O).

Moleculele de apă sînt mici, cu o rază efectivă sub 0,15 nm (1,5 Å). Datorită dimensiunilor foarte mici, ele au viteză de rotație mare. Rotația completă a moleculei de apă la temperatura de 25°C necesită numai 2—3 psec. Cu scăderea temperaturii apei, viteza de rotație a moleculelor scade. La minus 25°C, de exemplu, ea este de 50 psec. (34).

Între moleculele de apă există o atracție puternică. Înlăturarea unei molecule de apă dintr-un lichid pur la 25°C necesită 10,5 kcal energie cheltuită pentru desprinderea legăturilor ce unesc moleculele prin punți de hidrogen.

Difuziunea moleculei de apă este remarcabilă. Constanta de difuziune este de 2×10^{-5} cm^2/sec. Unei molecule de apă îi este suficient un timp de 30 msec pentru a difuza 8 μm (diametrul unei hematii) și 14 ore pentru a difuza 1 cm.

În prezența moleculelor proteice și datorită existenței la suprafața acestora a grupărilor terminale încărcate pozitiv sau negativ (amino, hidroxil și carboxil), viteza de mișcare a moleculelor de apă din jur scade cu 5—20%. Se crede că un număr redus de molecule de apă (4—10/moleculă proteică) sînt relativ strîns legate de proteine, mișcîndu-se o dată cu mișcarea acestora, care este de 10 000 ori mai lentă ca mișcarea de rotație a moleculei de apă.

Datorită caracterului de dipol al moleculelor de apă, există tendința agregării între ele prin legături de hidrogen. La temperaturi joase, numărul de legături realizate cu moleculele din jur este maxim, imprimînd caracterul solid al gheței. La 0°C, în jurul unei molecule de apă există o medie de 3,4 alte molecule. În apa lichidă, numărul legăturilor scade paralel cu creșterea temperaturii apei. La 100°C mai există încă dimeri de apă, moleculele fiind complet libere la 600°C.

Rolul apei în organism. Caracterul indispensabil al apei pentru om decurge din numeroasele sale funcții pe care le îndeplinește în organism, printre care cele mai importante sînt:

a) *rolul „structural“*, îndeplinit de cantitatea mare de apă din organism (cca 2/3 din greutatea sa); în structura materiei vii apa se găsește sub 3 forme: (1) *apă liberă,* care circulă intra- și extracelular, constituind solventul substanțelor osmotic active, motiv pentru care se mai numește și „apă solvantă“; (2) *apa legată,* fracțiunea fixată de proteine prin intermediul grupărilor polare hidrofile (—NH_2, —COOH, —OH) care determină coordonarea moleculelor de apă prin forțele electrice prezente la suprafața acestor molecule; (3) *apa structurală,* care intră în structura proteinelor, lipidelor și glucidelor, cînd acestea sînt depozitate sub forma unor molecule mai mari;

b) *rolul de „mediu biologic general“*, în care au loc numeroasele reacții chimice care definesc procesul vital; el se datorește în mare măsură faptului că apa este un foarte bun solvent, constituind în același timp vehiculul substanțelor necesare activității celulare, precum și al substanțelor de deșeu care trebuie eliminate din organism;

c) *rolul „biochimic“* al apei este legat de caracterul de dipol al moleculei de apă, care îi permite să se poată uni atît cu ionii pozitivi, cît și cu cei negativi. Chiar ionii ce apar ca „liberi“ sînt de fapt totdeauna asociați cu moleculele de apă dispuse în jurul lor. Această hidratare a ionilor explică multe din proprietățile lor: ritmul mare de difuziune, capacitatea de a trece prin porii membranelor celulare prin difuziune pasivă, complexarea lor cu numeroase molecule biologic active etc.

Caracterul de dipol explică capacitatea moleculelor de apă de a se disocia în ionii H^+ și OH^- (autoprotoliză) într-un număr foarte mic (1 la 10 milioane aflate în stare lichidă). Intensitatea autoprotolizei apei la 25°C este de 10^{-7}, definind neutralitatea acidobazică a lichidelor în care concentrația ionilor H^+ și OH^- este egală (10^{-7}). Apa participă, de asemenea, intrînd în structura unor compuși organici sau rezultînd din desfacerea lor, la numeroase reacții biochimice (hidrolize, hidratări, oxidări etc.);

d) prin constantele sale (căldură specifică foarte ridicată — 1 calorie —, căldură de evaporare mare — 50 kcal — și conductibilitatea termică mai mare decît a altor lichide apreciată la —0,0125) apa reprezintă un *bun regulator termic.* Evaporarea unui gram de apă la suprafața pielii se însoțește de pierderea a 560 milical., energie cheltuită pentru desfacerea legăturilor de hidrogen ce unesc moleculele de apă între ele;

e) întrucît apa are o tensiune superficială mare, în straturi subțiri ea capătă proprietăți elastice, asemănătoare cu cele ale corpurilor solide, jucînd rol important în *morfogeneza celulelor*.

Bilanțul apei în organism. a) *Aportul.* La un subiect adult trăind într-o regiune temperată, care efectuează un efort fizic moderat (35 kcal/kgcorp/zi=cca 2 500 kcal/zi) și are o alimentație echilibrată, aportul zilnic de apă este de aproximativ 2 500 ml, ceea ce înseamnă 1 ml/1 kcal, 35—40 ml/kgcorp sau 1 142 ml/m^2 suprafața corporală. Există un aport obligatoriu, reprezentat de apa existentă în alimentele solide (cca 800—1 000 ml) sau rezultînd din metabolismul proteinelor (0,41 ml/g), glucidelor (0,55 ml/g) sau al lipidelor (1,07 ml/g), adică cca 300 ml/zi și o fracțiune ajustabilă, primită sub formă de lichide (apa de robinet sau alte băuturi). Aceasta din urmă, în cantitate obișnuită de 1 200 ml/zi, poate să crească sau să scadă în raport cu necesitățile organismului (fig. I.34).

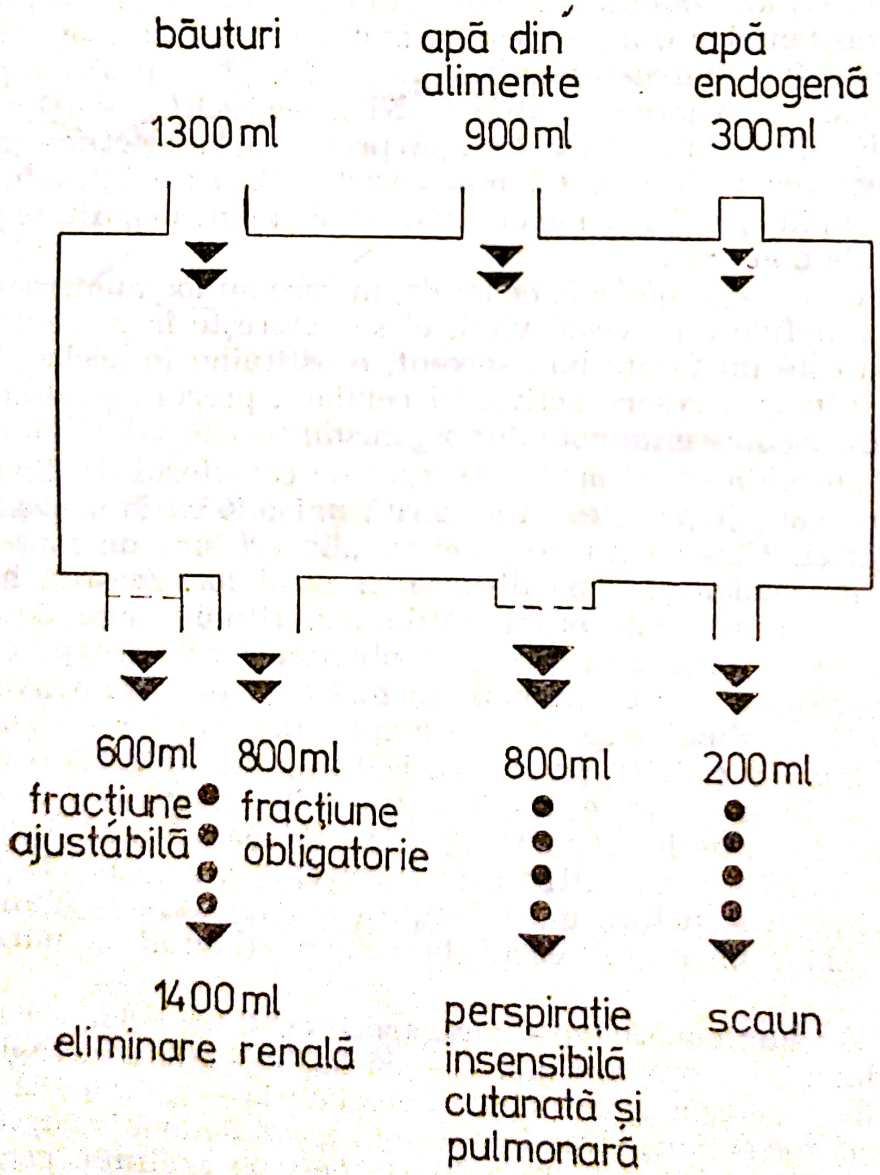

băuturi
1300 ml
apă din alimente
900 ml
apă endogenă
300 ml
600 ml
fracțiune ajustabilă
800 ml
fracțiune obligatorie
800 ml
200 ml
1400 ml
eliminare renală
perspirație insensibilă cutanată și pulmonară
scaun

Fig. I.34 — Bilanțul hidric al individului adult.

b) *Eliminările* de apă au loc pe următoarele patru căi: renală, cutanată, pulmonară și digestivă. Pe cale *cutanată* apa se pierde fie prin *perspiratio sensibile* (transpirație), care în condiții obișnuite (temperatură externă de 20°C și efort fizic moderat) este de 200—300 ml/zi și prin *perspiratio insensibile* (evaporarea apei ce difuzează pasiv prin epiderm), care în condiții normale este de 300—600 ml/zi. Pierderile prin transpirație pot să crească pînă la 10—14 l/zi (muncă intensă la temperatură crescută), în timp ce perspirația insensibilă poate să crească în stările febrile cu cca 300 ml/zi pentru fiecare grad Celsius peste 37°.

Pe cale *pulmonară*, se pierd în mod obișnuit 200—400 ml/zi printr-un proces de *perspiratio insensibile*, similar cu cel cutanat. În hiperventilația intensă, pierderea de apă pe această cale crește cu 150 ml/oră. Pierderea de apă prin perspirația insensibilă (cutanată și pulmonară) are o importanță deosebită întrucît nu se însoțește de o pierdere concomitentă de electroliți, explicînd frecvența mare a deshidratărilor hipertone pe care le induce.

Pierderile digestive, care în medie sînt de 200 ml/zi, scad mult la persoanele constipate, crescînd în schimb (pînă la 1—2 l/zi) la cei care prezintă diaree.

Pierderile renale de apă sînt în mod obișnuit de 1 000—1 500 ml/zi. Din această cantitate o parte se elimină obligatoriu, ca urmare a faptului că fiecare miliosmol eliminat prin rinichi necesită aproximativ 0,7 ml/apă, consecință a capacității limitate a tubului renal de a concentra urina. Limita maximă de osmolaritate a urinei finale de 1 400 mOsm/l, corespunde unui raport osmolaritate urinară/osmolaritate plasmatică de 4,2. Astfel, la o sarcină osmotică medie, impusă de o dietă obișnuită, de 600 mOsm/zi (jumătate dată de electroliți, jumătate de uree) eliminarea obligatorie de apă va fi 420 ml/zi. Dacă rinichiul nu mai poate concentra urina peste 300 mOsm/l (osmolaritatea plasmei), fracțiunea obligatorie pentru eliminarea celor 600 mOsm va crește la 2 000 ml apă.

Fracțiunea ajustabilă a eliminării urinare este în mod normal de 500—1 000 ml/zi. Această fracțiune poate să crească, realizînd o urină finală diluată, sau poate să scadă, realizînd o urină finală concentrată. Mecanismele de diluție și de concentrare intervin în cazul pătrunderii în organism a unei cantități de lichid ce depășește nevoile sale (hiperhidratare) și respectiv cînd cantitatea de apă introdusă în organism este mai mică decît pierderile obligatorii (în deshidratări).

Din cantitatea mare de apă ce se filtrează zilnic prin rinichi (180 l), mai mult de 99% este reabsorbită de-a lungul nefronului, urina finală fiind de aproximativ 1,5 l. În tubul renal proximal, are loc reabsorbția *obligatorie* de apă, reprezentînd 85% din cantitatea filtrată. Ea este consecința reabsorbției reactive a Na^+ la acest nivel. Restul de 15% din apa filtrată (aproximativ 27 l) se reabsoarbe în tubul distal. Și la acest nivel reabsorbția se face de-a lungul gradientului osmotic creat de reabsorbția sodiului, dar în funcție de acțiunea hormonului antidiuretic: în prezența HAD, pereții tubilor distali devin permeabili la apă, permițînd reabsorbția acesteia. În absența HAD, pereții tubilor distali devin impermeabili la apă, reabsorbția activă de Na^+ de la acest nivel nu mai este urmată de o reabsorbție concomitentă de apă, astfel încît urina va fi foarte diluată și în cantitate mare.

Prin sistemul mutiplicator contracurent ilustrat în fig. I.35, rinichiul este capabil să elimine o urină foarte concentrată (1 400 mOsm/l), așa cum este capabil să elimine și o urină foarte diluată (50 mOsm/l). Prin sistemul multiplicator contracurent, osmolaritatea urinară variază de-a lungul nefronului astfel: de la 300 mOsm/l în urina primitivă din capsula Bowman, crește progresiv pînă la 1 200 mOsm/l în vîrful ansei Henle, scade apoi progresiv pînă la 100 mOsm/l la sfîrșitul tubului proximal și, în fine, crește progresiv pînă la 1 200 mOsm/l la ieșirea din canalele colectoare. În prezența HAD, datorită osmolarității mari din țesutul interstițial al porțiunii medulare renale, apa va fi reabsorbită pînă la limita

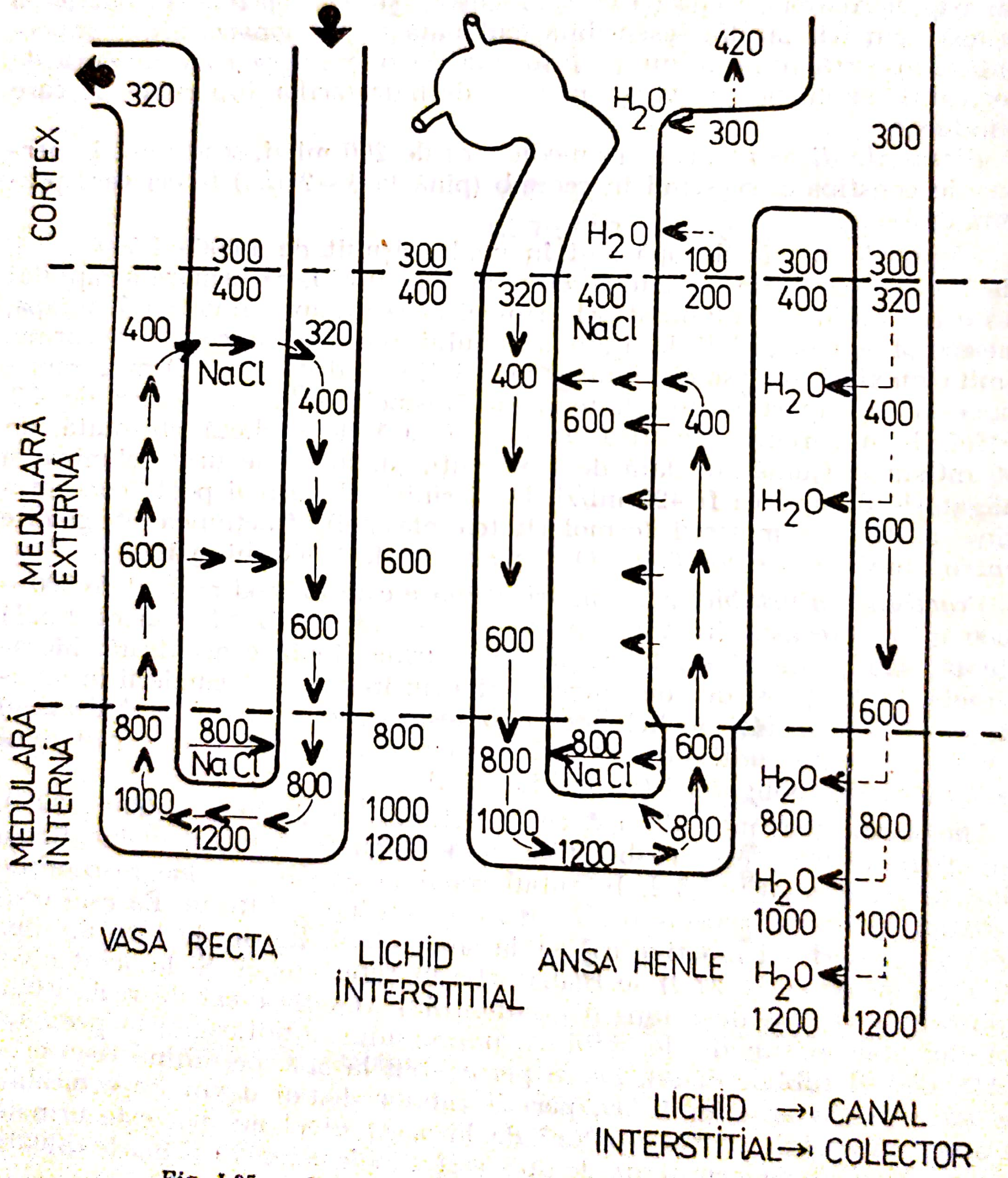

CORTEX
MEDULARĂ EXTERNĂ
MEDULARĂ INTERNĂ
320
300
400
400
NaCl
320
400
600
600
800
800
NaCl
800
1000
1200
300
400
600
800
1000
1200
H2O
420
300
300
H2O
320
400
100
200
400
NaCl
400
600
400
300
400
300
320
H2O
400
H2O
600
600
800
NaCl
600
1000
1200
800
H2O
800
800
H2O
1000
1000
H2O
1200
1200
VASA RECTA
LICHID INTERSTITIAL
ANSA HENLE
LICHID INTERSTITIAL → CANAL COLECTOR

Fig. I.35 — Sistemul multiplicator contracurent renal.

maximală (0,7 ml pentru fiecare miliosmol din tubul renal), urina finală fiind foarte concentrată (1 200—1 400 mOsm/l). În absența HAD, urina diluată ce ajunge în tubul distal va rămîne ca atare (60).

Capacitatea rinichiului de a elimina o urină diluată sau concentrată se poate aprecia prin calculul *clearance*-ului apei libere (Cl_{H_2O}), după formula:

$$Cl_{H_2O} = V\left(1 - \frac{Osm\ U}{Osm\ p}\right),$$

în care Osm U este osmolaritatea urinară, Osm p este osmolaritatea plasmatică și V, volumul. Un *clearance* negativ al apei libere traduce o concentrație urinară intensă, iar unul pozitiv exprimă o diluție urinară importantă. În primul caz, urina conține mai mult de 300 mOsm/l, iar în al doilea mai puțin de 300 mOsm/l. În prima situație, rinichiul reține apa în organism (datorită prezenței HAD), în cea de a doua elimină o cantitate de apă din organism printr-o urină diluată (datorită inhibiției HAD).

Constanța capitalului hidric al organismului (privită în mod artificial ca independentă de constanta osmolarității plasmatice) este asigurată prin două mecanisme ce acționează sincron și concomitent: senzația de *sete,* care apare cînd capitalul hidric al corpului scade (și evident osmolaritatea sa crește), stimulează aportul exogen de apă; secreția de HAD (care realizează o concentrație plasmatică crescîndă de la 1 μU/ml pînă la 20 μU/ml în deshidratările mari), permite limitarea pierderilor la minimul necesar (bilanț hidric pozitiv). În condiții de hiperhidratare, senzația de sete este inhibată, paralel cu inhibiția secreției HAD. Aportul exogen încetează, iar eliminarea urinară de apă crește (bilanț hidric negativ (fig. I.36).

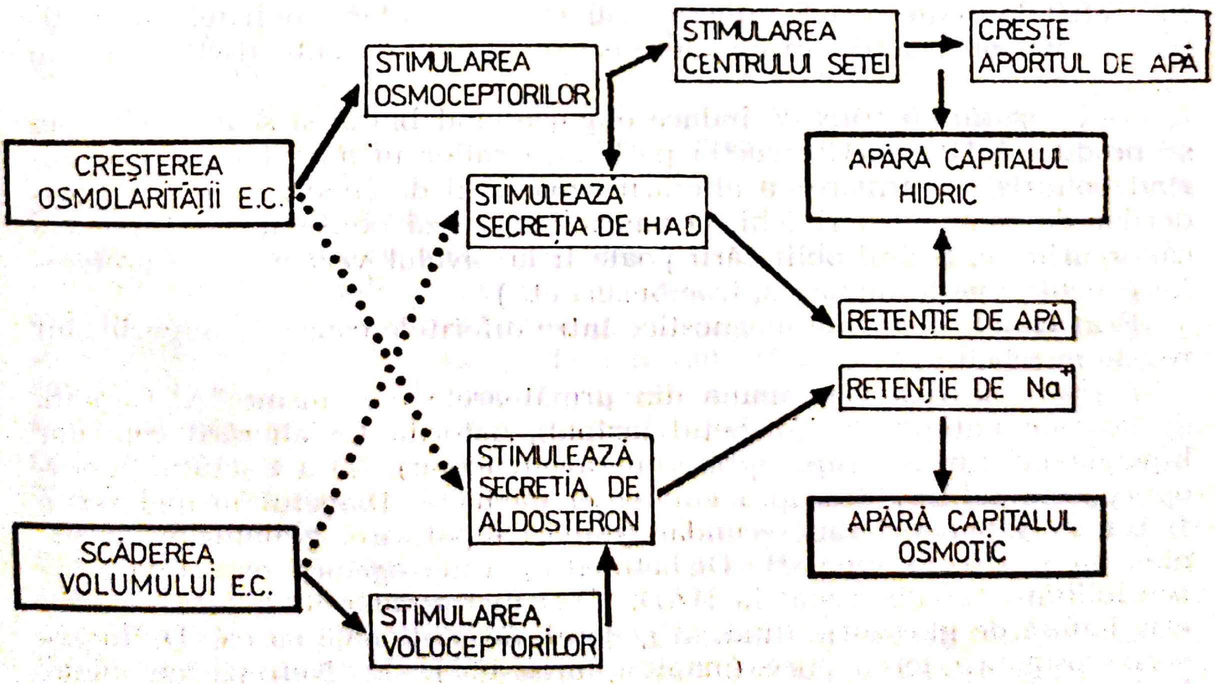

STIMULAREA OSMOCEPTORILOR
STIMULAREA CENTRULUI SETEI
CREȘTE APORTUL DE APĂ
CREȘTEREA OSMOLARITĂȚII E.C.
STIMULEAZĂ SECREȚIA DE HAD
APĂRĂ CAPITALUL HIDRIC
RETENȚIE DE APĂ
RETENȚIE DE Na+
STIMULEAZĂ SECREȚIA DE ALDOSTERON
APĂRĂ CAPITALUL OSMOTIC
SCĂDEREA VOLUMULUI E.C.
STIMULAREA VOLOCEPTORILOR

Fig. I.36 — **Mecanismele de reglare implicate în homeostazia hidroosmolară.**

Secreția de HAD (octapeptid sintetizat în nucleii supraoptic și paraventricular din hipotalamus și stocat în hipofiza posterioară) este dependentă de patru tipuri de factori: osmotici (cei mai importanți), reprezentați de creșterea osmolarității plasmatice, recepționată de osmoreceptorii cerebrali și periferici (în sistemul venei porte); volumetrici (situați în special în pereții vaselor intratoracice); neurovegetativi (emoții, durere, efort) și termici (frigul are efect diuretic, iar căldura antidiuretic).

Participarea altor hormoni (glucocorticosteroizii, hormonii tiroidieni, catecolaminele, hormonii sexoizi) sau a unor factori nehormonali (modificări hemodinamice, modificări ale tonusului nervos) au efect secundar asupra homeostaziei hidrice (48; 60).

Oliguria și poliuria. Oliguria a fost definită prin scăderea diurezei sub 400 ml/zi, iar poliuria prin creșterea diurezei peste 2 500 ml/zi.

a) *Oliguria.* Scăderea debitului urinar poate să se datoreze unuia din următorii trei factori: scăderea perfuziei adecvate cu sînge a rinichilor (boli prerenale); alterarea funcției parenchimatoase (boli renale) și împiedicarea eliminării urinei formate (uropatia obstructivă sau postrenală).

— Cauzele *oliguriei prerenale* sînt împărțite în trei categorii: (1) depleția de volum (pierderi renale și extrarenale de lichid); (2) trecerea unei părți din lichidul intravascular în spațiul interstițial („efectul celui de al treilea spațiu“) și (3) expansiunea de volum (în stările edematoase din insuficiența cardiacă congestivă, sindroamele nefrotice, cirozele cu ascită).

În toate aceste situații perfuzia renală și filtratul glomerular scad. Răspunsul tubilor renali este îndreptat spre conservarea sodiului și apei, rezultînd o urină cu volum mic, foarte concentrată, dar cu conținut de sodiu scăzut. Sedimentul urinar este în general normal.

— *Bolile parenchimatoase* (prin mecanisme imunologice, alergice, ischemice sau toxice) reprezintă cea mai frecventă cauză și cuprind: glomerulonefritele acute, ocluzii micro- sau macrovasculare, nefritele interstițiale acute, obstrucții intrarenale, necroze tubulare acute (ischemice sau toxice) etc.

— *Uropatia obstructivă* induce oligurie cînd blocarea scurgerii urinei se produce bilateral. Obstrucția parțială a căilor urinare induce mai curînd poliurie, ca urmare a alterării capacității de concentrare și a pierderilor de sodiu prin rinichi. O anurie sugerează obliterarea completă a căilor urinare. Sediul obliterării poate fi la nivelul vezicii sau a ureterelor (calcul, invazie tumorală, trombusuri etc.).

Principalele elemente diagnostice între diferitele cauze de oligurie sînt redate în tabelul I.9.

Poliuria se datorește unuia din următoarele mecanisme: A. Carența de hormon antidiuretic (diabetul insipid), datorită fie alterării centrilor hipotalamici (nucleii supraoptic și paraventricular), fie a tractului supraopticoposthipofizar, deasupra eminenței mediane. Diabetul insipid poate fi primar (idiopatic) sau secundar (tumori hipofizare, granuloame, traumatisme hipofizare etc.). B. Diabetul insipid nefrogenic, consecință a insensibilității tubului renal la HAD. C. Diabetul zaharat în care poliuria este indusă de glicozurie fiind, în general, proporțională cu ea. D. Încărcările osmotice terapeutice (manitol, uree etc.). E. Nefropatiile metabolice întîlnite în hipopotasemie (hiperaldosteronismul primar, pierderile

Tabelul 1.9

Principalele elemente diagnostice între diferitele cauze de oligurie
(după Grossman)

	Prerenală	Glomerulonefrită acută	Necroză tubulară acută	Postrenală
Osmolaritate urinară mOsm/kg H_2O	350	350	350	350
Sodiul urinar mEq/l	30	30	30	30
Proteinurie	urme	+++	++	urme
Indexul de insuficiență renală*	<1	<1	1, ades>4	>1
Sedimentul urinar	normal	hematii, cilindri hematici	sediment „încărcat“	negativ

$$* \text{ Sodiul urinar} \times \frac{\text{creatinină serică}}{\text{creatinină urinară}}$$

renale sau digestive de potasiu), în hipercalciurile (hiperparatiroidism, intoxicație cu vitamină D, unele neoplazii, sindromul Burnett etc.), în „nefrita cu pierdere de apă“ (prin pielonefrite cronice, mielom multiplu, amiloidoză renală, reluarea diurezei după o insuficiență renală acută). F. Insuficiența renală cronică. G. Poliuria secundară ingestiei de apă (prin inhibiția secreției HAD) (46).

Diagnosticul diferențial al unei poliurii necesită o investigație complexă renală (calciurie, kaliurie, glicozurie, densitate și osmolaritate urinară, sediment urinar), biochimică sanguină (uree, creatinină, calciu, potasiu, osmolaritate), radiologică (radiografie de șa turcească și de torace) și clinică (examen psihiatric, cardiovascular, renal etc.).

Cînd aportul hidric este inferior pierderilor extrarenale și renale prin poliurie, apar semnele clinice ale deshidratării care poate fi hipotonă, normotonă sau hipertonă, în raport cu eliminările de sodiu (crescute sau scăzute în raport cu apa).

Intoxicația acută cu apă. Creșterea bruscă a aportului de apă, depășind eliminările renale și extrarenale realizează un tablou clinic dominat din punct de vedere fiziopatologic de scăderea bruscă a osmolarității plasmatice. Sodiul plasmatic scade sub 130 mEq/l, iar osmolaritatea e.c. sub 290 mOsm/l. Semnele clinice cuprind senzația de opresiune intracraniană, cefalee, anorexie, crampe musculare, grețuri și uneori vărsături. În cazurile extreme, pot apărea dezorientare temporospațială, contracturi musculare, scăderea reflexelor osteotendinoase, comă. Semnele se datoresc expansiunii rapide a creierului și creșterii presiunii intracraniene evidențiate prin prezența edemului papilar. Mortalitatea este mare, datorită leziunilor cerebrale ireversibile.

Intoxicația cu apă apare mai ales la bolnavii spitalizați, datorită unei intervenții terapeutice inadecvate. Retenția hidrică se datorează eliminării necorespunzătoare de apă, fie datorită existenței unei leziuni renale preexistente, fie administrării de hormon antidiuretic sau coexistenței unor stimuli neosmotici cunoscuți a stimula secreția de HAD (durere, opiacee, barbiturice).

Intoxicația acută cu apă este o urgență și necesită o intervenție terapeutică promptă. Aceasta vizează transportul apei din sectorul celular către spațiul extracelular. Se administrează soluție salină hipertonă 3% (512 mOsm/l), ori 5% (855 mOsm/l), i.v. lent, urmărind creșterea Na^+ plasmatic cu aproximativ 35 mEq/l/oră. Normalizarea natriemiei este de dorit a se obține într-un interval mai mare de 12 ore și niciodată într-un interval mai mic de 8 ore. Cantitatea de sodiu ce trebuie administrată cu soluțiile respective poate fi calculată ținînd seama de Na^+ existent, de greutatea bolnavului (și cantitatea de apă apreciată la 60% din această greutate) și evident de valoarea sodiului plasmatic pe care dorim a o obține. Creșterea Na^+ de la 120 la 135 mEq/l, pentru un subiect de 70 kg, va necesita 630 mEq: (135 mEq/l—120 mEq/l)×(70×0,6)=630 mEq. La vîrstnici, pentru a evita supraîncărcarea lichidiană globală, administrarea consecutivă i.v. a 1—2 fiole de furosemid poate fi utilă. Urmărirea clinică și biologică repetată este indispensabilă pentru a evita apariția unor complicații hidroelectrolitice grave. Existența concomitentă a unor tulburări metabolice sau acidobazice trebuie corectată în mod adecvat (22).

Intoxicația cronică cu apă (Edemele). Edemul este acumularea în lichidul interstițial a unor cantități variabile de lichid, de la 2,6 l (de obicei fără expresie clinică evidentă) pînă la 20 l și mai mult. Acumularea de lichide în cavitatea peritoneală (ascita) sau în cea pleurală (hidrotoraxul) constituie forme de edem localizat. Anasarca este edemul generalizat.

Semnele clinice sînt ușor de evidențiat: tumefierea palpebrală, persistența godeului cutanat după apăsare, variații în dimensiunile extremităților inferioare (dificultate de a pune o încălțăminte), creșterea rapidă în greutate.

În mod normal, lichidul interstițial constituie cca 3/4 din lichidul extracelular. Raportul dintre ele este dependent de acțiunea forțelor Starling.

Acumularea de lichid este egală cu:

$$K(P_c+\pi_{li})-(P_{li}+\pi_{pl})-Q_{limf}$$

în care:

K =coeficientul de permeabilitate
P_c =presiunea capilară medie
π_b =presiunea oncotică a lichidului interstițial
P_b =presiunea medie a lichidului interstițial
π_{pl} =presiunea oncotică a plasmei
Q_{limf} =fluxul limfatic

Presiunile ce tind să scoată lichidul din vas sînt P_c și π_{li}, iar cele care tind să-l readucă în vas sînt P_{li} și π_{pl}. Fluxul limfatic poate crește în cazul dezechilibrului dintre suma forțelor opuse de scoatere sau readucere a lichidului în vas, prevenind acumularea de lichid în spațiul interstițial.

În general, presiunea hidrostatică din vas și cea coloidoncotică din interstițiu sînt în așa fel echilibrate pentru a permite ieșirea lichidului din vas; dimpotrivă, presiunea coloidosmotică dată de proteinele plasmatice și presiunea hidrostatică din lichidul interstițial (cunoscute ca tensiune tisulară), permit trecerea lichidului în vas. În consecință, există o trecere de apă și solvați din vas în interstițiu la nivelul arteriolelor și o reîntoarcere a lui în vas la nivelul venulelor. Orice dificultăți de revenire a lichidului în vas la nivelul microvenulelor va accelera fluxul limfatic, prevenind acumularea de lichid în interstițiu.

Edemul este consecința dezechilibrului dintre diferitele forțe ce acționează pe microcirculația arteriovenoasă. O creștere a presiunii capilare (produsă de o creștere a presiunii venoase prin obstrucție venoasă locală, insuficiență cardiacă congestivă sau expansiunea volumului e.c.), sau scăderea presiunii coloidosmotice a plasmei (hipoalbuminemie prin malnutriție, boli hepatice, proteinurie, pierdere de proteine în tubul digestiv, stări catabolice severe) pot duce la apariția edemelor (fig. I.37).

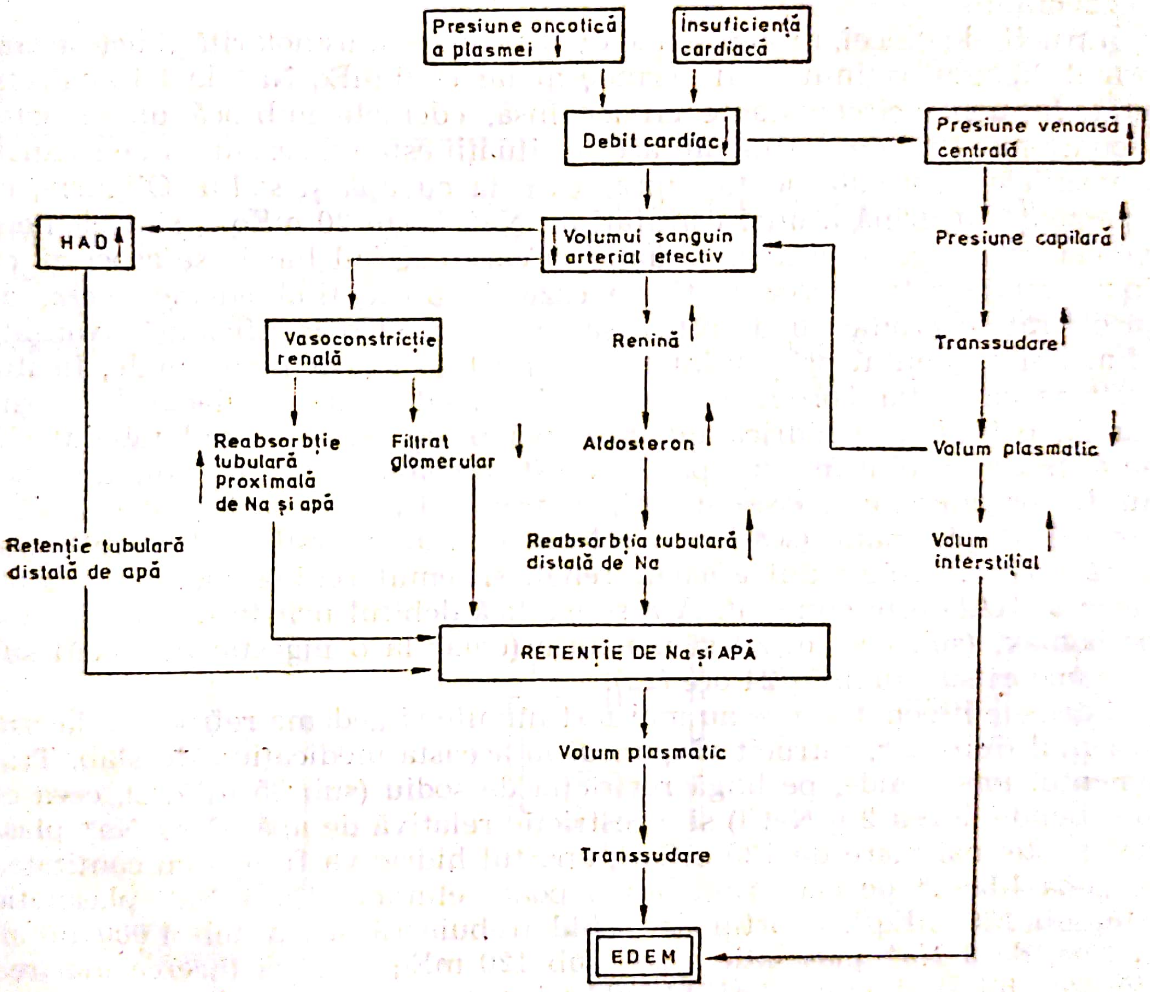

Presiune oncotică a plasmei ↓
Insuficiență cardiacă
Debit cardiac ↓
Presiune venoasă centrală ↑
HAD ↑
Volumul sanguin arterial efectiv ↓
Presiune capilară ↑
Vasoconstricție renală
Renină ↑
Transsudare ↑
Reabsorbție tubulară proximală de Na și apă ↑
Filtrat glomerular ↓
Aldosteron ↑
Volum plasmatic ↓
Retenție tubulară distală de apă
Reabsorbția tubulară distală de Na ↑
Volum interstițial ↑
RETENȚIE DE Na și APĂ
Volum plasmatic
Transsudare
EDEM

Fig. I.37 — Mecanismele implicate în producerea edemelor.

O altă cauză de edem este alterarea (chimică, bacteriană, imunologică, termică sau mecanică) a endoteliului capilar, care crește permeabilitatea vaselor, permițînd trecerea în exces a proteinelor din vas în interstițiu.

Deși aici ne interesează în special edemul produs de *retenția crescută de sodiu și apă*, rareori aceasta este tulburarea primară. Cel mai ades ea constituie o tulburare secundară unei alte cauze, care poate fi: obstrucție venoasă sau limfatică, scăderea debitului cardiac, hipoalbuminemia, blocarea de lichid în cavitatea peritoneală sau pleurală etc.

Cu alte cuvinte, prima tulburare poate fi alterarea unui sau a mai multor parametri incluși în legea lui Starling. Aceasta va duce la o trecere excesivă de lichid din vas în interstițiu sau din sistemul arterial în sistemul venos (inclusiv în cavitățile drepte ale inimii). Volumul arterial efectiv (ce definește umplerea arborelui arterial) scade. Consecința este declanșarea mecanismului umoral de retenție a sodiului și a apei, îndreptat către corectarea deficitului de umplere arterială efectivă. Cînd retenția de sare și apă este importantă (depășește 6—8 l), apar semnele clinice ale edemului.

Întrucît, de obicei, mecanismele de menținere a osmolarității acționează normal, lichidul reținut va fi normoosmolar (140 mEq Na^+ la 1 l apă reținută). În unele circumstanțe clinice însă, edemele îmbracă un caracter hiponatremic *(hipoton)*. Una din aceste situații este reprezentată de cazurile de insuficiență renală acută supraîncărcată cu apă și sodiu. Oliguria, ca și prezența în urină a unei cantități de Na^+ peste 20 mEq/l, sînt elementele caracteristice. O a doua situație în care excesul hidric se asociază cu hiponatremia este reprezentată de cazurile prezentînd edeme vechi, de obicei tratate cronic cu diuretice sau prezentînd o insuficiență avansată a funcției organului primar interesat (rinichiul în edemele renale, ficatul în ciroza cu ascită, cordul în edemele din insuficiența cardiacă). În aceste situații, o încărcare hidrică intempestivă poate realiza rapid tabloul clinic al intoxicației acute cu apă. La acești bolnavi, cantitatea totală de sodiu din organism este crescută, hiponatremia fiind consecința decalajului dintre Na^+ plasmatic (scăzut) și cel din spațiul interstițial (crescut). Datorită scăderii volumului *eficient* renal, sistemul renină-angiotensină-aldosteron-HAD este stimulat. Așa se explică debitul urinar scăzut al acestor bolnavi (sub 800 ml/zi) și natriuria (chiar la o ingestie normală) sub 20 și uneori sub 10 mEq/24 ore (22).

Edemele hiponatremice au mai fost numite și „edeme refractare la tratamentul diuretic“, întrucît răspunsul la această medicație este slab. Tratamentul lor include, pe lîngă restricția de sodiu (sub 35 mEq/zi, ceea ce corespunde la cca 2 g NaCl) și o restricție relativă de apă. Dacă Na^+ plasmatic este mai mare de 130 mEq/l, aportul hidric va fi egal cu cantitatea de „apă liberă“ pe care rinichiul o poate elimina. Dacă Na^+ plasmatic este sub 130 mEq/l, aportul de lichid trebuie să scadă sub 1 000 ml/zi. În fine, dacă Na^+ plasmatic scade sub 120 mEq/l, se va încerca mărirea diurezei folosind expanderi plasmatici izo-oncotici cu plasma. Aceștia sînt însă contraindicați în edemele din insuficiența cardiacă. Administrarea de acetazolamidă (diuretic proximal, dar cu potențial amoniogenetic, motiv pentru care este contraindicat în insuficiența hepatică) și asocierea cu aminofilină (în vederea creșterii fluxului plasmatic renal) sînt măsuri adeseori utile (3).

Stările de hiperhidratare propriu-zise apar după un aport mare de lichide în cazurile cînd excreția renală este afectată și se caracterizează prin retenția de apă în organism. Ele sînt întîlnite și în alte situații: insuficienţă cardiacă, producţie crescută de HAD, hipercorticism, deficit proteic, după unele medicamente: corticoizi, fenilbutazonă şi derivaţi antihipertensive, carbenoxolon ş.a.). Hiperhidratarea poate fi izotonă, hipotonă şi hipertonă (tabelul I. 10).

Tabelul I.10

Tipuri de hiperhidratare.
Modificări ale unor parametri şi elemente de diagnostic
(după Zumkley H., *Med. Prisma*, 1983, 3).

Tipul rehidratării	Na^+	H_2O	Diagnostic Na^+/plasm.	Hb eritrocite Hematocrit Proteine
Izotonic	↑	↑	normal	↓
Hipotonic	N, ↓	↑ ↑	↓	↓
Hipertonic	↑ ↑	↑	↑	↓

În formele grave de hiperhidratare apar edeme şi revărsate cavitare (pleurale, pericardice, peritoneale), iar în hiperhidratarea hipertonică pot surveni crize hipertensive.

Tratamentul constă în restricţia de lichide şi sodiu, care însă poate fi uneori necesar în deshidratarea hipotonă importantă. Edemele şi revărsatele cavitare pot fi tratate cu saluretice şi la nevoie prin dializă renală sau peritoneală.

Stările de deshidratare. Pierderea de apă din organism se poate face pe numeroase căi (renală, digestivă, cutanată, pulmonară), însoţindu-se cel mai adesea cu o pierdere, mai mare sau mai mică, de electroliţi. Astfel, deshidratarea poate fi izotonă (pierderea paralelă şi proporţională de apă şi sodiu), hipertonă (pierdere de apă mai mare decît de electroliţi) şi hipotonă (pierdere de electroliţi mai mare decît de apă). Deshidratarea poate fi globală (intra- şi extracelulară) sau predominant intracelulară (fig. I. 38). Unele din aceste tulburări au fost descrise la capitolele privind sodiul şi osmolaritatea plasmatică.

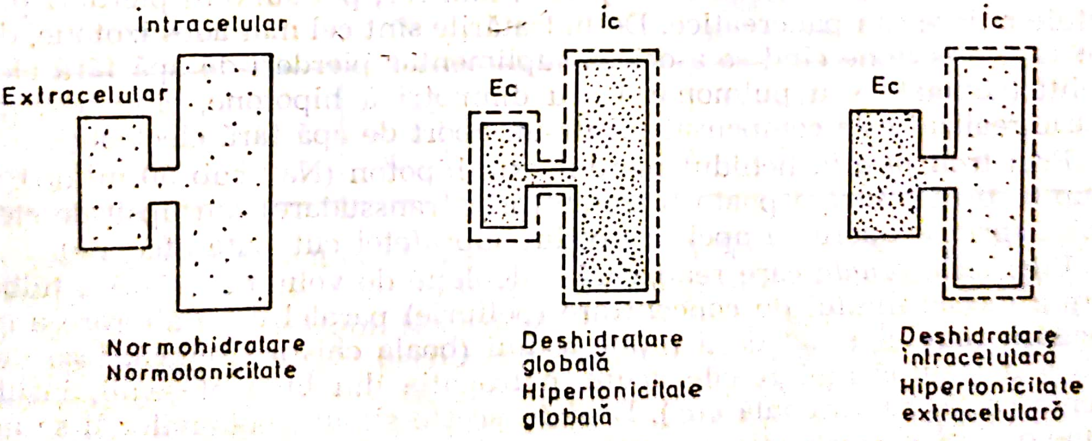

Intracelular
Extracelular
Normohidratare
Normotonicitate
Ic
Ec
Deshidratare
globală
Hipertonicitate
globală
Ic
Ec
Deshidratare
intracelulară
Hipertonicitate
extracelulară

Fig. I.38 — Distribuţia apei în diferitele tipuri de deshidratare.

Toate deshidratările au ca element comun *depleția de volum*. Simptomele acestea sînt nespecifice și cuprind: sete, astenie, cefalee și uneori grețuri. Scăderea volumului plasmatic se însoțește de o scădere a presiunii arteriale, a fluxului sanguin renal și a funcției renale (azotemie extrarenală).

a) *Cauzele* depleției de volum sînt prezentate în tabelul I. 11. Cele mai multe dintre ele realizează o depleție consecutivă de apă și sodiu.

Tabelul I.11

Cauzele depleției de volum

I. *Depleție de apă și sodiu*
- A. Pierderi extrarenale
  1. Pierderi gastrointestinale (vărsături, diaree, aspirație gastrointestinală, fistule)
  2. Sechestrare abdominală (peritonite, refacerea rapidă a ascitei)
  3. Cutanate (arsuri, transpirații)
  4. Paracenteză
- B. Pierderi renale
  1. Afecțiuni renale (insuficiență renală cronică, faza diuretică a insuficienței renale acute, nefropatie postobstructivă, tubulopatie cu pierdere de sodiu)
  2. Diureză osmotică (glicozurie, perfuzie cu uree sau manitol)
  3. Tratament diuretic excesiv
  4. Insuficiență corticosuprarenală (boala Addison)

II. *Depleție de apă fără electroliți*
1. Afecțiuni respiratorii cu polipnee
2. Stări febrile prelungite

Pierderile *gastrointestinale* se pot realiza fie prin vărsături sau drenaj gastric, fie prin diaree sau drenaj ileal. Mai rar, pot surveni pierderi prin fistule biliare sau pancreatice. Deshidratările sînt cel mai ades izotone, dar pot fi și hipertone cînd se asociază suplimentar pierderi de apă fără electroliți (cutanate sau pulmonare) sau dimpotrivă hipotone, cînd deficitul hidric realizat este compensat printr-un aport de apă fără electroliți.

Prin *transpirații*, lichidul pierdut este hipoton (Na^+ sub 50 mEq/l), în timp ce prin *arsuri* el poate fi izoton (prin transsudare) sau lipsit de electroliți (prin evaporarea apei la nivelul suprafeței cutanate afectate).

Pierderile *renale* care realizează o depleție de volum asociază o tulburare a mecanismului de concentrare (poliurie) paralel cu o alterare a capacității tubului renal de a reține sodiul (boala chistică renală, faza diuretică a insuficienței renale acute, nefropatia din hipopotasemii, insuficiența corticosuprarenală etc.). Dacă în aceste situații bolnavilor li se impune o dietă cu restricție marcată de sodiu, se ajunge rapid la depleția de volum, iar prin scăderea filtratului renal, la azotemie extrarenală.

Deshidratarea zisă *simplă* (pierdere de apă fără electroliți) evoluează cu hipernatermie relativă și hiperosmolaritate, motiv pentru care va fi tratată pe larg la capitolele respective.

b) *Tabloul clinic*. Principalele semne ale stării de deshidratare sînt scăderea turgorului pielii cu persistența plicii, cînd pielea este ridicată, uscăciunea limbii, hipotonia globilor oculari; se mai pot întîlni: hipotensiune agravată de ortostatism, febră, slăbiciune, ameţeli, spasme musculare. În stadii înaintate, în special de deshidratare hipertonică, apar simptome cerebrale: stări confuzionale, dezorientare, convulsii generalizate şi comă terminală (comă hipernatremică, hiperosmolară). Funcţiile renale sînt de asemenea afectate (insuficienţa renală extrarenală).

c) *Diagnosticul* trebuie să vizeze decelarea tipului de pierdere (apă simplă, lichide izotone sau hipotone) şi mărimea acestei pierderi (prezenţa semnelor de deshidratare: turgorul pielii, aspectul limbii, hipotonia globilor oculari, tahicardia, hipotensiunea mult agravată de ortostatism etc.).

Eliminările urinare de sodiu aduc informaţii preţioase pentru precizarea originii depleţiei: în pierderile extrarenale natriuria este de regulă sub 10 şi chiar sub 5 mEq/zi (consecinţă a stimulării secreţiei de aldosteron, indusă de scăderea iniţială de volum); în pierderile renale, eliminările de sodiu sînt în general importante (30—40 mEq/zi). Ele scad atunci cînd, datorită oliguriei, filtratul glomerular se reduce în mod apreciabil.

Creşterea ureei sanguine poate să trădeze o boală renală cronică (cînd paralel se observă şi o creştere a creatininei), dar poate fi şi consecinţa depleţiei de volum (azotemie extrarenală).

Sodiul plasmatic (şi paralel cu el osmolaritatea plasmatică) poate fi normal (în pierderile izotone), crescut (în pierderile de apă fără electroliţi) sau scăzut (în deshidratările izotone acoperite cu apă fără electroliţi (tabelul I. 12).

Tabelul I.12

Tipuri de deshidratare.
Modificări ale unor parametri şi elemente de diagnostic
(după Zumkley H., Med. Prisma, 1983, 3).

Tipul deshidratării	Na^+	H_2O	Diagnostic Na^+/plasm.	Hb. eritrocite proteine hematocrit
Izotonic	↓	↓	normal	↑
Hipotonic	↓↓	↓	↓	↑
Hipertonic	N, ↑	↓↓	↑	↑

d) *Tratamentul* depleţiei de volum trebuie să fie individualizat în raport cu tipul de deshidratare existent. Cînd colapsul este prezent (situaţie destul de frecventă), restabilirea volumului sanguin (şi a presiunii arteriale) poate fi realizată prin perfuzarea rapidă de plasmă (dacă hematocritul este crescut) ori de sînge. În absenţa acestuia, cel mai indicat este serul fiziologic. El este soluţia de ales pentru deshidratările izotone (sodiu plasmatic normal). În deshidratările hipertone (sodiu peste 147 mEq/l), lichidul cel mai adecvat este soluţia glucozată (aduce apă fără electroliţi, printr-o soluţie izo- sau hiperosmotică tranzitorie, întrucît glucoza se metabolizează în organism rapid). O reducere prea rapidă a osmolarităţii crescute a serului în deshidratările hipertone trebuie evitată deoarece trecerea de lichid din sînge în lichidul cefalorahidian poate provoca edem cerebral. În deshidratările hipotone (Na^+ plasmatic sub 135 mEq/l), cele mai indicate vor fi soluţiile hipertone de clorură de sodiu.

Concomitent, vor fi corectate toate tulburările metabolice (la diabetici tratamentul trebuie să vizeze corectarea glicemiei), electrolitice (hiper- sau hipopotasemie) și acidobazice (acidoze sau alcaloze), aplicîndu-se un tratament corectiv adecvat situației (6; 43; 44).

SODIUL

Cantitate totală și distribuție în organism. Sodiul, element monovalent, cu greutatea moleculară 23, este foarte răspîndit în natură, reprezentînd 20% din totalitatea atomilor scoarței pămîntului. Cantitatea totală în organismul uman adult este de cca 90 g, adică 3 900 mEq (fig. I. 39). Cea mai mare parte (1 720 mEq) se află în spațiul extracelular, unde concentrația sa normală este 137—147 mEq/l. Concentrația intracelulară este de aproximativ 10 ori mai mică, situată între 5—20 mEq/l.

Studii cu sodiu marcat au arătat că aproape 25% din capitalul sodic al organismului (cca 860 mEq) constituie o fracțiune ce participă greu la schimburi („sodiu neschimbabil“), aceasta fiiind fixată în oase sub forma unor săruri complexe. Determinarea „sodiului mobilizabil“ (care poate fi efectuată prin administrarea unei cantități mici de Na^{22} ori N^{24}) indică o cantitate de 45 $mEqNa^+$/kgcorp, ceea ce reprezintă în valoare absolută 70 g, adică 78% din Na^+ total al corpului.

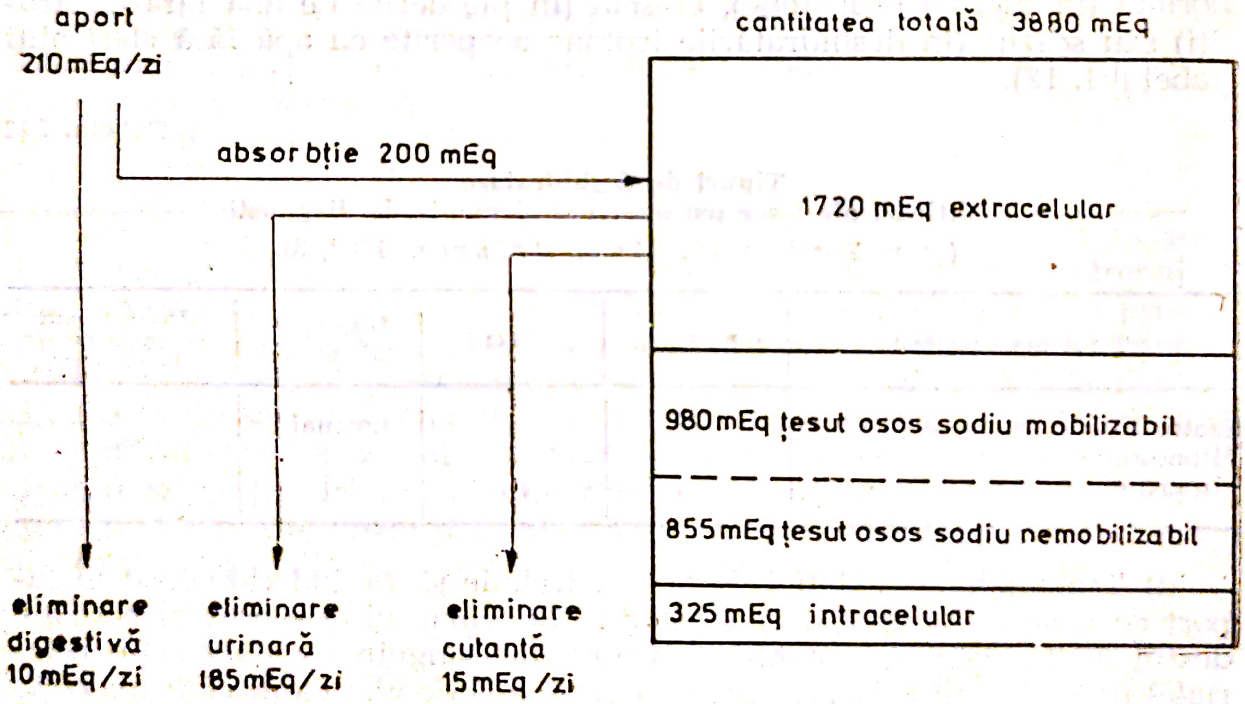

aport
210 mEq/zi
cantitatea totală 3880 mEq
absorbție 200 mEq
1720 mEq extracelular
980 mEq țesut osos sodiu mobilizabil
855 mEq țesut osos sodiu nemobilizabil
325 mEq intracelular
eliminare digestivă 10 mEq/zi
eliminare urinară 185 mEq/zi
eliminare cutantă 15 mEq/zi

Fig. I.39 — Distribuția Na în organism.

Rolul sodiului în organism. Principalul rol al Na^+ în organism decurge din diferența mare între concentrația i.c. și e.c. a acestui cation, el reprezentînd principalul schelet osmotic extracelular. Orice modificare a concentrației sale în unul din sectoarele hidroosmolare ale organismului se însoțește de o deplasare corespunzătoare de apă.

Menţinerea diferenţei de concentraţie e.c./i.c. a Na^+ şi K^+ se face printr-un mare consum de energie. Expulsia Na^+ din celulă nu este uşoară întrucît ea se face împotriva gradientului de concentraţie (mai mare în afară decît în celulă), cît şi a potenţialului electric (cu cca 70 mV mai negativ în celulă decît în afară). Studii recente au arătat că transportul activ al Na^+ şi K^+ prin membranele celulare este mediat de o enzimă specifică prezentă în această structură, *adenozintrifosfataza dependentă de* Na^+ şi K^+ (fig. I. 40).

Mecanismul chimic de transport al Na^+ şi K^+ atinge numeroase obiective. El este cel care previne ruptura membranei celulare prin menţinerea echilibrului osmotic de cele două părţi ale ei. Pe de altă parte, multe procese metabolice depind de concentraţia mare de K^+ şi mică de Na^+ în celule. Un astfel de gradient de concentraţie stă la baza propagării impulsului nervos, al absorbţiei tubulare renale a unor electroliţi sau absorbţiei intestinale a unor principii nutritive (51).

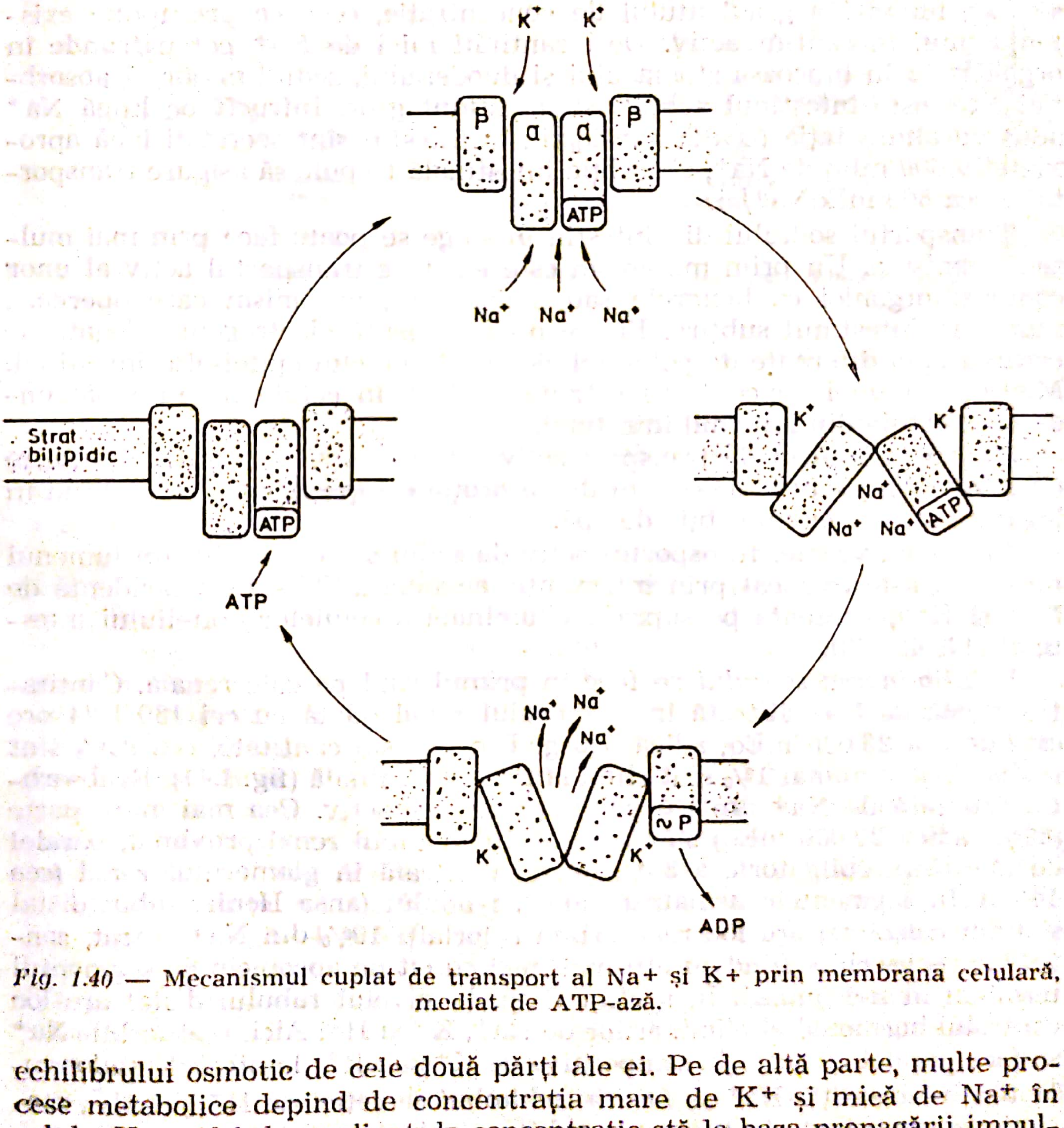


Fig. I.40 — Mecanismul cuplat de transport al Na+ şi K+ prin membrana celulară, mediat de ATP-ază.

O funcţie importantă a Na^+ este legată de prezenţa sa în molecula unor baze tampon care participă în menţinerea echilibrului acidobazic al organismului.

Absorbţia şi eliminarea sodiului. Aportul de Na^+ variază foarte mult în raport cu obiceiurile alimentare. În ţara noastră, media aportului zilnic se situează în jur de 12 g NaCl, ceea ce corespunde la 205 mEqNa^+/zi (27; 28; 30).

a) *Absorbţia.* Întrucît pierderile de Na^+ prin fecale sînt în jur de 10—15 mEq/zi, se poate aprecia că aproape întreaga cantitate de Na^+ ingerată este absorbită în organism. Studiile moderne utilizînd izotopi marcaţi (Na^{24}) au demonstrat că transportul de Na^+ prin epiteliul intestinal se face împotriva gradientului de concentraţie, ceea ce presupune existenţa unui mecanism activ. Deşi cantităţi mici de Na^+ pot pătrunde în organism prin mucoasa stomacului şi duodenului, sediul major al absorbţiei Na^+ este intestinul subţire şi intestinul gros. Întrucît pe lîngă Na^+ adus cu alimentaţia (cca 200 mEq/zi), în intestin sînt secretaţi încă aproximativ 600 mEq de Na^+, absorbţia intestinală trebuie să asigure transportul a cca 800 mEqNa^+/zi.

Transportul sodiului din intestin în sînge se poate face prin mai multe mecanisme. Un prim mecanism este legat de transportul activ al unor compuşi organici ca hexozele sau aminoacizii, mecanism care operează numai în intestinul subţire. El are o componentă electrogenică legată de crearea unei diferenţe de potenţial electric la nivelul epiteliului intestinal. Menţinerea unei concentraţii scăzute de Na^+ în celule permite pătrunderea acestuia din lumenul intestinal.

Un alt mecanism de transport activ, operant atît în intestinul subţire cît şi în colon, este independent de absorbţia compuşilor organici, fiind în legătură strînsă cu absorbţia de apă.

În ultima vreme, transportul activ de sodiu şi de potasiu din lumenul intestinal este explicat prin intervenţia enzimei „ATP-aza dependentă de Na^+ şi K^+“, prezentă pe suprafaţa luminală a celulelor epiteliului intestinal (14; 42; 58).

b) *Eliminarea sodiului* se face în primul rînd pe cale renală. Cantitatea totală de Na^+ filtrată în glomerulul renal odată cu cei 180 l/24 ore este de cca 25 000 mEq, adică 600 g. Din această cantitate, cca 99% sînt reabsorbiţi şi numai 1% sînt eliminaţi în urina finală (fig. I.41). Reabsorbţia tubulară de Na^+ are loc printr-un proces activ. Cea mai mare parte (80%, adică 20 000 mEq) sînt reabsorbiţi în tubul renal proximal, paralel cu absorbţia obligatorie a 80% din apa filtrată în glomerulul renal (cca 148 l). În segmentele următoare ale nefronului (ansa Henle, tubul distal şi tubii colectori) are loc reabsorbţia celorlalţi 19% din Na^+ filtrat, cantităţile reabsorbite fiind cu atît mai mici cu cît ne apropiem de segmentul terminal al nefronului. În acelaşi timp, la nivelul tubului distal are loc controlul hormonal al eliminărilor de Na^+, K^+ şi H^+. Aici, reabsorbţia Na^+ se face paralel cu secreţia competitivă de K^+ sau H^+; la nivelul tubilor colectori, reabsorbţia Na^+ se face în schimbul secreţiei de H^+ şi NH_4^+, mecanisme importante în procesul acidifierii urinei.

În tubul distal, acţionează principalii hormoni implicaţi în homeostazia hidroelectrolitică: hormonul antidiuretic (reţine apa), aldosteronul (reţine

Na$^+$ şi elimină K$^+$) şi substanţa circulantă natriuretică încă neidentificată, a cărei concentraţie plasmatică creşte rapid şi paralel cu creşterea aportului de sare (15; 57).

Celelalte căi (cutanată şi digestivă), de eliminare a Na$^+$ sînt în mod obişnuit secundare. Pierderile digestive de Na$^+$ sînt în jur de 10 mEq/24 ore, dar pot creşte mult în afecţiunile însoţite de diaree. La rîndul lor, pierderile cutanate de Na$^+$ prin sudoare (cca 300 ml/24 ore) sînt sub 15—20 mEq/zi, dar pot creşte mult (pînă la 300—400 mEq/zi) în transpiraţiile profuze. Aşa se explică „setea de sare“ a muncitorilor ce lucrează în mediu umed, la temperaturi înalte.

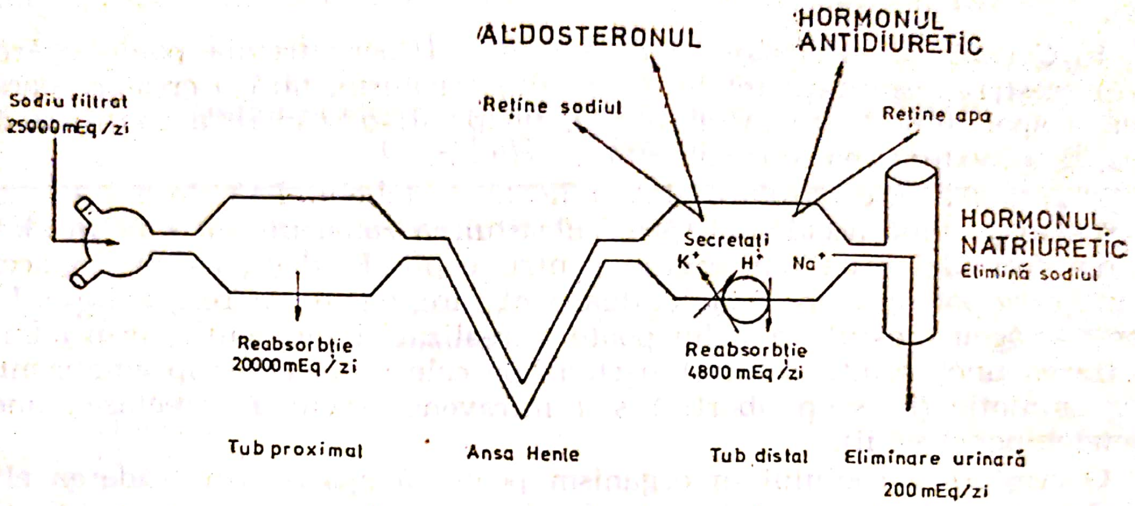

ALDOSTERONUL
HORMONUL ANTIDIURETIC
Sodiu filtrat 25000 mEq/zi
Reţine sodiul
Reţine apa
HORMONUL NATRIURETIC
Elimină sodiul
Secretaţi
K$^+$
H$^+$
Na$^+$
Reabsorbţie 20000 mEq/zi
Reabsorbţie 4800 mEq/zi
Tub proximal
Ansa Henle
Tub distal
Eliminare urinară 200 mEq/zi

Fig. I.41 — Mecanismul renal de eliminare de Na.

Aportul şi necesarul de sodiu. Prezenţa sodiului este indispensabilă oricărei vieţuitoare. Excluderea sa din alimentaţie produce la animal încetarea creşterii, care reîncepe la administrare, dacă nu s-au produs între timp leziuni ireversibile legate de alterarea osmolarităţii plasmatice şi a echilibrului acidobazic. În condiţii obişnuite însă, o carenţă de Na$^+$ este greu de realizat, întrucît acest element este larg răspîndit în natură. Studiul unor populaţii izolate din Africa, Australia şi America de Sud, care nu folosesc sarea ca produs rafinat, precum şi datele experimentale obţinute la animal şi extrapolate la om, au arătat că *necesarul fiziologic* minim de sare este de 0,6 g/zi. Laptele uman, care asigură o dezvoltare bună a copilului, conţine numai 8 mEqNa$^+$/l, adică mai puţin de 0,5 g NaCl.

O alimentaţie mixtă, fiziologică, folosind alimente naturale, fără adaos de sare, aduce 3—4 g NaCl, astfel încît, în mod obişnuit *aportul fiziologic* poate fi situat în jur de 5 g sare pe zi. În condiţiile în care însă există pierderi suplimentare de Na$^+$ pe cale cutanată sau digestivă, necesarul de Na$^+$ creşte paralel cu cantităţile pierdute. Efecte patologice ale sodiului (hipertensiune arterială, acţiune vasculotoxică) se presupun a interveni la un aport de sare depăşind 8 g/24 ore, cantitate considerată în ultima vreme ca limită superioară (27; 37).

Hipernatremiile. a) *Frecvenţă şi semnificaţie.* Definită printr-un sodiu plasmatic peste 147 mEq/l, hipernatremia se întîlneşte frecvent în practica medicală, în special în serviciile de boli metabolice, în serviciile de terapie intensivă și pediatrie. O hipernatremie poate exista la bolnavii hiperlipemici sau hiperproteinemici, la care concentrația „reală“ (corectată) a sodiului plasmatic poate fi cu 10—15 mEq/l mai mare decît cea măsurată, înscrisă în limitele valorilor normale (4; 11; 18; 20; 21; 53).

Nu se știe dacă efectele negative ale hipernatremiei se datoresc creșterii *per se* a acestui cation sau creșterii paralele a osmolarității plasmatice.

b) *Cauzele și mecanismele de apariție.* Hipernatremia poate apărea prin creșterea cantității totale a Na^+ din organism, fără o creștere paralelă a apei (hipernatremie absolută), fie printr-o scădere a cantității de apă, fără modificarea concomitentă a sodiului.

Hipernatremiile absolute sînt indicate în tabelul I.13. Intoxicația cu sare este posibilă accidental, prin substituirea zahărului cu sare în alcătuirea formulelor de alimentație pentru copii. Evident, asemenea accidente care pot să apară și individual sînt rare, dar de mare gravitate. Un aport exogen crescut de sodiu poate fi realizat și terapeutic, prin administrarea unor soluții saline hipertone pe cale orală (în scop emetizant), intraamniotic (în scop abortiv) sau intravenos (pentru corectarea unei pseudohiponatremii).

O creștere a sodiului în organism poate să apară prin scăderea eliminărilor renale ale acestui cation fie datorită alterării mecanismului eliminării sale, fie datorită hipersecreției de hormoni corticosuprarenali sau administrării lor exogene. Hipernatremiile din aceste situații nu depășesc de obicei 155 mEq/l.

În fine, „hipernatremia esențială“ este definită prin: creșterea Na^+ plasmatic, secreție normală de HAD ca răspuns la stimulii osmotici; răspuns normal al tubului renal la HAD; absența senzației de sete în ciuda

Tabelul I.13

Clasificarea hipernatremiilor absolute

a) Prin aport crescut față de eliminări
  1. Intoxicație cu sare
  2. Alimentație pe sonda nazogastrică
  3. Alimentație parenterală îndelungată
  4. Perfuzii cu soluții saline hipertone
  5. Dializa extrarenală.

---

b) Prin eliminare scăzută față de aport
  1. De origine primitiv renală
     — în glomerulonefrita acută și cronică
     — în anuriile de origine tubulară
  2. De origine primitiv endocrină
     — în hiperfuncția corticosuprarenală
     — în tratamentul cu ACTH, corticosteroizi
     — în hipertensiunea arterială malignă.

---

c) Prin tulburarea „homeostatului“ central.

hiperosmolarității hipernatremice. Tulburarea este legată de reacordarea („resetting“) osmostatului hipotalamic care va acționa la o valoare mai mare a osmolarității plasmatice și a sodiului plasmatic. Semnele de deshidratare lipsesc. Substratul acestei tulburări constă în leziuni variabile ale centrilor hipotalamohipofizari responsabili de reglarea osmolarității plasmatice.

Hipernatremiile relative sînt redate în tabelul I.14. Ele se întîlnesc mult mai frecvent decît hiperhidratările absolute, datorită multiplelor căi prin care se poate pierde apă din organism (cutanată, pulmonară, digestivă și renală). Scăderea aportului de apă, care induce același gen de tulburare, se întîlnește mai rar. Deshidratările hipertone (hipernatremiile relative) afectează preferențial copiii (care nu-și pot exprima senzația de sete) sau vîrstnicii (prin alterarea, probabil de natură aterosclerotică, a centrului setei). De asemenea, bolnavii comatoși, persoanele pierdute în deșert sau naufragiații pe mare ajung la deshidratare hipertonă în măsura în care aportul este întrerupt în timp ce pierderile obligatorii continuă (17; 56).

Tabelul I.14

Clasificarea etiopatogenetică a hipernatremiilor relative
(deshidratările hipertone)

A. Hipernatremii prin scăderea aportului de apă
  1. Prin alterarea mecanismului setei.
  2. Prin deprivare de apă.

B. Hipernatremii prin creșterea eliminărilor de apă
  1. Pierderi cutanate și pulmonare
    a) șocul caloric
    b) transpirații excesive
    c) arsuri
    d) polipnee.
  2. Pierderi digestive
    a) diaree
    b) vărsături
    c) aspirație gastrică sau intestinală, fistule digestive.
  3. Pierderi renale
    a) diabetul insipid
    b) diabetul insipid nefrogenic
    c) insuficiența renală
    d) rinichiul hipopotasemic, hipocloremic
    e) rinichiul hipercalcemic
    f) „nefrita care pierde sare“
    g) diureza osmotică indusă: manitol, glucoză, uree
    h) diureza osmotică din diabetul zaharat.

Mai frecvente sînt deshidratările hipertone cauzate de pierderile excesive de apă. Hipernatremia apare cu atît mai rapid cu cît lichidul pierdut este mai hipoton. Prin perspirație (cutanată și pulmonară) se pierde apă pură, motiv pentru care deshidratările hipertone se vor întîlni în cazurile în care aceste pierderi sînt mari (polipnee — pierdere de 150 ml/oră; febră — pierdere de 350 ml/24 ore pentru fiecare grad peste 37°C); prin transpirații excesive sau la nivelul suprafețelor arse se pierd lichide hipotone, realizînd același gen de tulburare, chiar dacă nu tot așa de rapid. În fine, prin vărsături, diaree, aspirație gastrică sau intestinală, precum și pe cale renală (diabet insipid, diureză osmotică etc.) lichidele pierdute sînt în general hipotone, realizînd, în absența aportului compensator, o deshidratare hipertonă (59).

c) *Tablou clinic și paraclinic.* Dacă hipernatremia are ca manifestare principală semnele de hiperhidratare extracelulară (cîștig în greutate, creșterea tensiunii arteriale), hipernatremia relativă se caracterizează prin semne de deshidratare celulară (sete vie, uscăciune a mucoaselor, febră, dispnee, presiune arterială scăzută, tahicardie, tulburări neuropsihice — neliniște, somnolență, apatie, oligurie). Biologic, sînt prezente semne de hemoconcentrație (hiperproteinemie, hiperlipemie, hipernatremie, hipercloremie, creșterea hemoglobinei și hematocritului, creșterea osmolarității plasmatice). De multe ori, potasiul este scăzut (pierderi paralele, renale și extrarenale), glicemia uneori crescută (chiar în absența diabetului), uree sanguină de regulă mărită (semne de insuficiență renală funcțională și de catabolism endogen crescut); tulburările acidobazice pot fi variabile, dar de obicei moderate; eliminările urinare de sodiu sînt scăzute (de multe ori sub 10 mEq/l).

d) *Complicații.* Hipernatremiile mari (10) sînt grevate de complicații grave, în special de natură nervoasă. Sindromul de encefalopatie metabolică acută (neliniște, delir, creșterea tonusului muscular, hiperreflectivitate, mioclonii, convulsii și comă) este nespecific. El poate să se datoreze hipernatremiei *per se*, deshidratării i.c. marcate sau hiperosmolarității e.c. Fiecare din ele poate să explice apariția leziunilor hemoragice cerebrale intra- și subdurale, subarahnoidiene, intraparenchimatoase sau ventriculare, legate de colapsul cerebral și/sau de pierderea de apă cerebrală. Întrucît hiperosmolaritatea pare că joacă un rol central în apariția lor, unele aspecte fiziopatologice vor fi discutate în altă parte, aici fiind subliniată numai gravitatea lor extremă.

e) *Tratamentul* hipernatremiilor constă în corectarea deficitului hidric existent prin administrarea de soluții hipotone (efect de scădere a osmolarității plasmatice crescute concomitent) și anume: soluție salină 4,5 g/l (154 mOsm/l) sau, de preferat, soluție glucozată 5% (275 mOsm/l) care aduce apă fără electroliți într-un lichid ușor hipoton. Cantitatea de lichid administrată trebuie calculată în funcție de deficitul existent obținut prin formula:

$$\text{deficit hidric} = 0{,}6 \times \text{greutatea în kg} \times \left(1 - \frac{140}{\text{Na}^+ \text{ actual}}\right)$$

Exemplu: la un subiect de 70 kg, cu un Na^+ actual de 175 mEq/l, deficitul hidric este:

$$0{,}6 \times 70 \times \left(1 - \frac{140}{175}\right) = 8{,}4 \text{ l apă.}$$

Ritmul de administrare al lichidelor trebuie să fie lent, pentru a evita scăderea rapidă a hipernatremiei și hiperosmolarității. În primele 24 de ore, se va acoperi 2/3 din deficit plus pierderile renale și extrarenale (cca 2 000 ml) care au loc în această perioadă de timp. Un indicator valoros al momentului în care cea mai mare parte a deficitului a fost acoperit este restabilirea diurezei.

În afara rehidratării, se va avea în vedere corectarea tuturor tulburărilor metabolice, electrolitice și acidobazice asociate.

Hiponatremiile. a) *Frecvență și semnificație.* Definită printr-un sodiu plasmatic sub 137 mEq/l, hiponatremia se întîlnește destul de frecvent în practica medicală. Flear și colab. (18), considerînd hiponatremia sub 134 mEq/l, au întîlnit-o la 15% din bolnavii internați într-un spital general. Într-o cercetare personală, un sodiu sub 137 mEq/l a fost întîlnit în 68% din 610 cetoacidoze diabetice internate în Clinica de nutriție și boli metabolice. Evident, o mare parte din ele s-au datorat hiperglicemiei și/ori hiperlipemiei, întîlnite adeseori în această situație. Scăderea Na^+ plasmatic (ca de altfel și creșterea lui) poate fi un artefact (pseudohiponatremie) sau un epifenomen ce apare prin modificarea raportului apă/sodiu în lichidul e.c. Pentru acest motiv, numai uneori tratamentul trebuie să vizeze creșterea aportului de sodiu. În celelalte cazuri, corectarea hiperglicemiei sau hiperlipemiei, precum și eliminarea unui exces (absolut sau relativ) de apă pot duce rapid la revenirea sodiului în limite normale.

b) *Diagnostic.* În fața unui sodiu plasmatic scăzut, prima etapă trebuie să reprezinte diferențierea între hipernatremia reală și pseudohiponatremie (4; 11; 18; 20; 21; 53).

Pseudohiponatremia. Deși sodiul plasmatic este exprimat în mEq/l de plasmă, efectele fizico-chimice și fiziologice ale acestui cation (ca și ale altor ioni de altfel) sînt dependente de concentrația prezentă într-un kilogram de apă. Întrucît serul conține 93% apă (restul de 7% fiind ocupat de minerale, proteine și lipide), o concentrație de 140 mEq/l plasmă înseamnă de fapt 150 mEq/l apă plasmatică. O creștere marcată a lipidelor plasmatice (în dislipidemiile primare de tip I, IV sau V sau în cele secundare din sindroamele nefrotice, cirozele biliare, diabetul decompensat, pancreatitele acute etc.) sau a proteinelor plasmatice (mielom multiplu) poate să ocupe 150—200 ml dintr-un litru de plasmă, scăzînd cantitatea de apă la 800—850 ml. Sodiul măsurat într-un ser în care solidele ocupă 200 ml va fi de 120 mEq/l, în timp ce sodiul real prezent în apa din ser va fi de 150 mEq/l. Cunoscînd valoarea trigliceridelor plasmatice se poate calcula creșterea artefactuală a sodiului după formula:

$$\text{creșterea } Na^{+}\% = (2{,}1 \times \text{g/dl trigliceride}) - 0{,}6.$$

La o valoare a trigliceridelor de 1,2 g/dl creșterea sodiului va fi cu 1,92% mai mare decît valoarea actuală ($2{,}1 \times 1{,}2 - 0{,}6 = 1{,}92\%$). Întrucît 1,92% din 140 mEq/l este 2,72 mEq/l, această valoare va fi adăugată sodiului determinat. Corecția sodiului poate fi făcută ținînd seama că fiecare creștere a trigliceridelor cu 450 mg/dl scade artificial Na plasmatic cu 1 mEq/l (29).

O hiperlipemie mare poate fi suspectată prin inspecția serului care devine de obicei lactescent cînd valoarea trigliceridelor depășește 500 mg/dl. Dacă în această situație Na plasmatic este mic, iar natriuria normală, se poate suspecta o pseudohiponatremie, mai ales cînd semnele clinice de hiponatremie lipsesc.

Eroarea produsă de hiperlipemie sau hiperproteinemie poate fi evitată determinînd osmolaritatea plasmei (prin crioscopie), care indică o valoare normală, sau dozînd sodiul plasmatic după ultracentrifugarea serului.

Există, de asemenea, electrozi selectivi pentru un ion, care măsoară concentraţia sau mai corect activitatea ionului în apa plasmei, valoarea obţinută fiind neinfluenţată de lipidele sau proteinele plasmatice (20). Folosind un asemenea electrod, valoarea sodiului plasmatic la un subiect cu mielom multiplu (proteinemie 107 g/l, osmolaritate 290 mOsm/kg) a fost găsită de 140 mEq/l, în timp ce flamfotometrul obişnuit indica o concentraţie de 104 mEq/l.

Un mecanism hiponatremiant poate surveni şi la bolnavii cu hipoproteinemie. La pH-ul normal, proteinele (70 g/l) prezintă un exces de încărcare anionică de 16 mEq/l. În hipoproteinemie, se poate realiza un „deficit anionic", care în mod „compensator" induce o scădere a Na^+ plasmatic. Dimpotrivă, la bolnavii cu hiperproteinemie, paraproteinele au o încărcare netă pozitivă (nu negativă cum o au proteinele normale) şi transferă o parte din Na^+ intravascular, în vederea realizării electroneutralităţii. Acest mecanism se adaugă efectului pseudohiponatremiant realizat de înlocuirea unui volum important din apa plasmei.

Punerea în evidenţă a pseudohiponatremiei are o importanţă practică mare întrucît administrarea soluţiilor saline hipertone sau chiar izotone poate duce la hipernatremii mari cu hemoragii cerebrale sau edem cerebral. Într-un caz în care Na^+ măsurat a fost de 116 mEq/l, dar cel corectat era de 220 mEq/l, administrarea de ser fiziologic a fost urmată de convulsii şi hemiplegie, tulburare la care, evident, ar fi incriminată şi hiperlipemia prezentă, cunoscută a creşte agregarea plachetară şi coagulabilitatea sîngelui (18).

Hiponatremia fără hipotonicitate se întîlneşte în situaţia descrisă la capitolul disosmolaritate. O scădere natremică definită poate fi „compensată" de o hiperglicemie, care în acelaşi timp constituie şi factorul său patogenetic. O hiperglicemie importantă realizează hiperosmolaritate e.c. (concentraţia i.c. a glucozei este mică), cu hemodiluţie, prin trecerea unei cantităţi de apă din celulă în afara sa. Se apreciază că pentru fiecare creştere a glucozei sanguine cu 100 mg/dl peste normal, Na^+ scade cu 1,6 mEq/l.

c) *Tabloul clinic* este nespecific. Cel mai adesea se întîlnesc semne neurologice ca hiperexcitabilitate, contracturi musculare, iritabilitate, convulsii, obnubilare mergînd pînă la stare comatoasă. Substratul fiziopatologic al acestor manifestări este reprezentat de scăderea osmolarităţii e.c., cu transfer de apă în celule, inclusiv în celulele cerebrale. Se adaugă hipotensiunea ortostatică, eventual oligurie şi insuficienţă renală funcţională (azotemie).

Hiponatremiile mici (125—137 mEq/l) se însoţesc rareori de o simptomatologie definită. Semnele nervoase apar cînd sodiul scade sub 120 mEq/l. Instalarea rapidă a unei hiponatremii se poate însoţi însă de manifestări clinice, chiar atunci cînd scăderea sodiului nu este mare (53).

Precizarea mecanismului hiponatremiant necesită o serie de investigaţii: determinarea celorlalţi electroliţi plasmatici (în special K^+ şi Cl^-; glucoza sanguină; osmolaritatea plasmatică calculată; eliminarea urinară de electroliţi (în special Na^+ şi Cl^-); cortisolul plasmatic (cînd se suspectează o insuficienţă corticosuprarenală) ori HAD (cînd se bănuieşte un sindrom de secreţie inadecvată a acestui hormon); lipidele plasmatice (cînd serul este lactescent) şi proteinele plasmatice (cînd serul este vîscos, gelatiniform); ureea și creatinina sanguină (pentru a diferenția o azotemie extrarenală de una renală). În fine, variațiile de greutate, dinamica diurezei, a tensiunii arteriale, sînt elemente clinice utile atît pentru diagnostic, cît și pentru aprecierea evoluției sub tratament.

d) *Cauze și mecanisme de apariție.* Cele mai multe cazuri de hiponatremie sînt cele evoluînd cu hipotonicitate (hipoosmolaritate). Ele sînt descrise la capitolul tratînd hipoosmolaritatea, întrucît scăderea presiunii osmotice constituie elementul patogenetic cel mai important. Aici vor fi discutate succint principalele mecanisme ale hiponatremiei.

Hiponatremia produsă de creșterea apei corpului („hiponatremia diluțională") se poate datora creșterii aportului de apă și/ori scăderii *clearance*-ului apei libere. Circumstanțele încadrabile în această categorie nu sînt frecvente, întrucît rinichiul poate excreta în mod normal 15—20 l de urină diluată pe zi. Ingestia normală de apă, reglată de senzația de sete, este o fracțiune mică din capacitatea excretorie maximală. Hiponatremia diluțională apare numai cînd există o tulburare în aportul sau în eliminarea de apă. Capacitatea de a elimina un volum normal de urină diluată este limitată progresiv în insuficiența renală cronică avansată. Hiponatremia poate fi precipitată la bolnavii cu insuficiență cronică la care se încearcă „forțarea diurezei". Același efect poate să apară prin administrarea de apă în exces la bolnavii operați, la care hormonul antidiuretic poate fi inhibat temporar prin durere sau administrarea de narcotice. În fine, polidipsia psihogenă din unele tulburări de comportament realizează o hiponatremie similară cu cea înregistrată după ingestia unei cantități mari de bere (conținut de sodiu între 2—10 mEq/l) chiar la subiecții normali.

În această categorie intră și „sindromul de secreție inadecvată de HAD" (SIADH — „Syndrome of inappropriate secretion of ADH"), definit ca o hiponatremie cronică indusă de o secreție intermitent sau permanent crescută de ADH, care este inadecvată atît pentru stimulii de volum, cît și pentru cei osmotici. În aceste circumstanțe clinice, manifestările care apar sînt determinate în primul rînd de hipoosmolaritate, motiv pentru care vor fi discutate pe larg în capitolul respectiv.

Scăderea capitalului sodic. Scăderea aportului de sodiu induce în mod excepțional hiponatremie, întrucît la subiectul normal reglarea eliminărilor (la nivelul rinichiului) în raport cu ingestia face ca o variație de aport între 0 și 400 mEq/zi să nu inducă modificarea capitalului sodic al organismului cu mai mult de ±10%.

Creșterea eliminărilor de sodiu (și apă) realizează însă frecvent o hiponatremie cu hipoosmolaritate, scăzînd atît capitalul sodic al corpului, cît și volumul de apă extracelular. Pierderile de sodiu pot fi renale, extrarenale, sau produse de acumularea intracorporală a unei colecții lichidiene („efectul celui de al treilea spațiu"). Cu excepția cazurilor în care pierderile de sodiu sînt produse pe cale renală, determinarea concentrației sale urinare constituie un indicator important (de obicei sub 20 sau chiar sub 10 mEq/l). Indicațiile furnizate de dozarea Na^+ și Cl^- urinar în diferitele hiponatremii hipotone sînt redate în tabelul I.15.

Manifestările clinice cuprind modificări ale turgorului cutanat, scăderea transpirației axilare, hipotensiune ortostatică, tahicardie, oligurie și azotemie extrarenală (ureea crește mai rapid și mai marcat decît crea-

Tabelul I.15

Hiponatremia hipotonă cu capital scăzut de sodiu (volum extracelular contractat)

(după Goldberg, 1981)

	Na^+ urinar (mEq/l)	Cl^- urinar (mEq/l)
A. *Pierderi extrarenale de sodiu*		
1. Pierderi gastrointestinale		
a) vărsături cu alcaloză metabolică	$>$ ori <20	<20
b) diaree	<20	<20
2. Arsuri extinse	<20	<20
3. Acumularea de lichid intracorporal („efectul celui de al treilea spațiu“) pancreatite, peritonite, ileus, traumatisme musculare	<20	<20
B. *Pierderi renale de sodiu*		
1. Tratament diuretic excesiv	>20	>20
2. Încetarea tratamentului diuretic	<20	<20
3. Insuficiență suprarenală primitivă	>20	>20
4. Boală renală cu pierdere de Na^+	>20	>20
5. Acidoză tubulară renală proximală	>20	<20

tinina). Concentrația scăzută de Na^+ și Cl^- urinar exprimă intervenția mecanismului compensator (sistemul renină-angiotensină-aldosteron și secreția de HAD) declanșat de scăderea volumului e.c. O excepție de la regulă face prezența concomitentă a unei alcaloze metabolice care induce eliminarea crescută de HCO_3^- și, în mod fortuit, de Na^+. În această situație, indicatorul contracției spațiului e.c. este clorul urinar scăzut. O disociere între eliminarea urinară de Na^+ (mai mare) și Cl^- (mai mică) se întîlnește și în acidoza tubulară renală proximală (defect în reabsorbția de bicarbonat).

În toate cazurile în care există o depleție de volum e.c., paralel cu hiponatremia se constată și o scădere a eliminărilor de apă. Aceasta exprimă efortul organismului de a menține „volumul“ sacrificînd „osmolaritatea“.

Hiponatremia provocată de pierderile renale de sodiu poate fi întîlnită în numeroase circumstanțe: tratament diuretic excesiv (crește eliminarea de Na^+ și apă; produce depleție potasică crescînd sensibilitatea la stimulii de volum pentru eliberarea de HAD; alterează transportul de electroliți în tubul distal), insuficiența renală cronică (cu alterarea mecanismului de reabsorbție fiziologică a sodiului în special în unele tubulopatii: pielonefrite, hidronefroză, boală polichistică renală) sau în insuficiența suprarenală primară (suspectată cînd hiponatremia se asociază cu hiperpotasemie, tulburări induse de contracția spațiului e.c. și insuficiență de glucocorticosteroizi — care printre altele au funcția de menținere a controlului inhibitor al eliberării de HAD ca răspuns la hipoosmolaritate).

Un mecanism suplimentar de producere a hiponatremiei e.c. este reprezentat de scăderea anionilor nedifuzabili i.c. (sau a potasiului i.c.), care induce o hipoosmolaritate i.c. Scăderea concentrației e.c. a sodiului va avea semnificația evitării apariției unui gradient de osmolaritate i.c.—

e.c. Hiponatremia din cașexie (situație care afectează producția i.c. de anioni organici) poate fi inclusă în această categorie.

Hiponatremia cu creșterea disproporționată a capitalului sodic și hidric. Această categorie include bolnavii cu „edeme hiponatremice". Capitalul sodic al bolnavului este ușor sau moderat crescut, în timp ce creșterea capitalului hidric este mult mai mare. În această categorie intră stările edematoase din insuficiența cardiacă congestivă, ciroza hepatică, sindromul nefrotic sau hipoproteinemia severă, care vor fi descrise în alt capitol.

e) *Tratamentul hiponatremiei.* Descoperirea întîmplătoare a unei hiponatremii, fără a fi asociată cu manifestări clinice sugestive, trebuie să sugereze în primul rînd existența unei pseudohiponatremii. Orice încercare de corecție intempestivă, fără precizarea etiopatogeniei, poate fi periculoasă.

Cînd hiponatremia se asociază cu semne de depleție de volum, acoperirea deficitului trebuie făcută prin administrarea orală (cînd este posibil, eventual pe tub nazogastric) sau i.v. (cînd calea orală nu este disponibilă) a unei soluții saline izotone (9 g/l, 308 mEq/l, 154 mEqNa$^+$ și 154 mEqCl$^-$), ușor hipertone (10 g/l, 342 mEq/l) cînd sodiul are o valoare peste 125 mEq/l, sau mai hipertone (12 g Na$^+$Cl$^-$, 410 mEq/l), cînd sodiul are o valoare sub 125 mEq/l. Aportul va fi apreciat în raport cu gradul deshidratării evaluat prin multiplicarea diferenței dintre Na$^+$ real și Na$^+$ normal cu 0,6 din greutatea corpului (procentul apei corpului). Ritmul administrării va fi dictat de evoluția clinică, diureză, natremie și osmolaritatea plasmatică.

Cînd hiponatremia este însoțită de edeme, restricția de lichide poate fi utilă. Administrarea de soluții hipertone trebuie limitată numai în rarele cazuri în care semnele neurologice (convulsii, obnubilare) impun corecția hiponatremiei cu riscul creșterii volumului extracelular deja mărit.

În hiponatremia întîlnită la bolnavii supuși unui tratament diuretic excesiv, deficitul sodic va fi mai ușor de corectat prin acoperirea paralelă a deficitului de potasiu. În hiponatremia din insuficiența renală cronică dată de incapacitatea rinichiului de a elimina „apă fără electroliți" (afectat mecanismul de diluție), corectarea tulburărilor hemodinamice (restabilirea presiunii arteriale), a tulburărilor electrolitice și acidobazice coexistente este importantă.

În toate cazurile este contraindicată administrarea de soluții glucozate, chiar hipertone, care deși pot crește tranzitor presiunea arterială, aduc un aport de apă fără electroliți, accentuînd hiponatremia.

POTASIUL

Cantitate totală și repartiție în organism. Cantitatea totală de potasiu a unui adult variază între 3 500 mEq (140 g) și 4 200 mEq (168 g), reprezentînd 0,5% din greutatea corpului. Variația interindividuală, pentru același sex, vîrstă și grad de adipozitate, este de ±10%.

Potasiul total poate fi determinat în prezent măsurînd izotopul natural ^{40}K, care apare într-o proporție constantă (0,0118%) din potasiul stabil. Această metodă neinvazivă are dezavantajul accesibilității restrînse (instalație foarte costisitoare), astfel încît se mai recurge încă la tehnica diluției potasiului marcat (^{42}K). Ambele metode indică o cantitate de K apreciată între 68—73 mEq/kg masă slabă. Aceasta din urmă se calculează scăzînd din greutatea actuală greutatea țesutului adipos apreciată indirect prin metoda densimetriei corpului.

Aproape întreaga cantitate de potasiu din corp (peste 98%) se găsește intracelular și numai aproximativ 2% extracelular (fig. I.42).

Din cei cca 65 mEq aflați extracelular, 14 mEq se găsesc în plasmă și cca 51 în lichidul interstițial. Concentrația intracelulară de K (bazată pe analiza chimică a celulei musculare) variază între 150—160 mEq/l. O parte din K^+ intracelular este legat de proteine și numai o fracțiune este ionizată (8).

În condiții de recoltare și determinare corecte (evitarea contracțiilor musculare, a hemolizei sau separării întîrziate a plasmei de pe hematii), concentrația potasiului plasmatic variază între 3,5—4,5 mEq/l. Valori patologice sînt considerate, de obicei, sub 3,5 și peste 5 mEq/l.

Sub termenul de pseudohiperpotasemie a fost descrisă creșterea artificială a potasiului plasmatic, datorită ieșirii sale din elementele figurate ale sîngelui (hematii, leucocite, trombocite). În unele condiții patologice, întîrzierea centrifugării și separării plasmei) pune în evidență o hiperpotasemie care nu există în realitate (50).

Datorită interrelațiilor existente între ionii H^+ și K^+, modificările de pH afectează în mod substanțial potasemia. În general, acidemia se însoțește de hiperpotasemie (prin ieșirea K^+ din celule, în schimbul intrării ionilor H^+), în timp ce alcalemia se însoțește de hipopotasemie (intrarea K^+ în celule, în schimbul ieșirii „compensatorii“ a ionilor H^+). O tulburare acidobazică însă, în raport cu natura și durata sa, poate să influențeze potasemia în mod diferit. Pentru aceeași scădere de pH, hipopotasemia este mai mare în acidozele metabolice decît în cele respiratorii, iar în

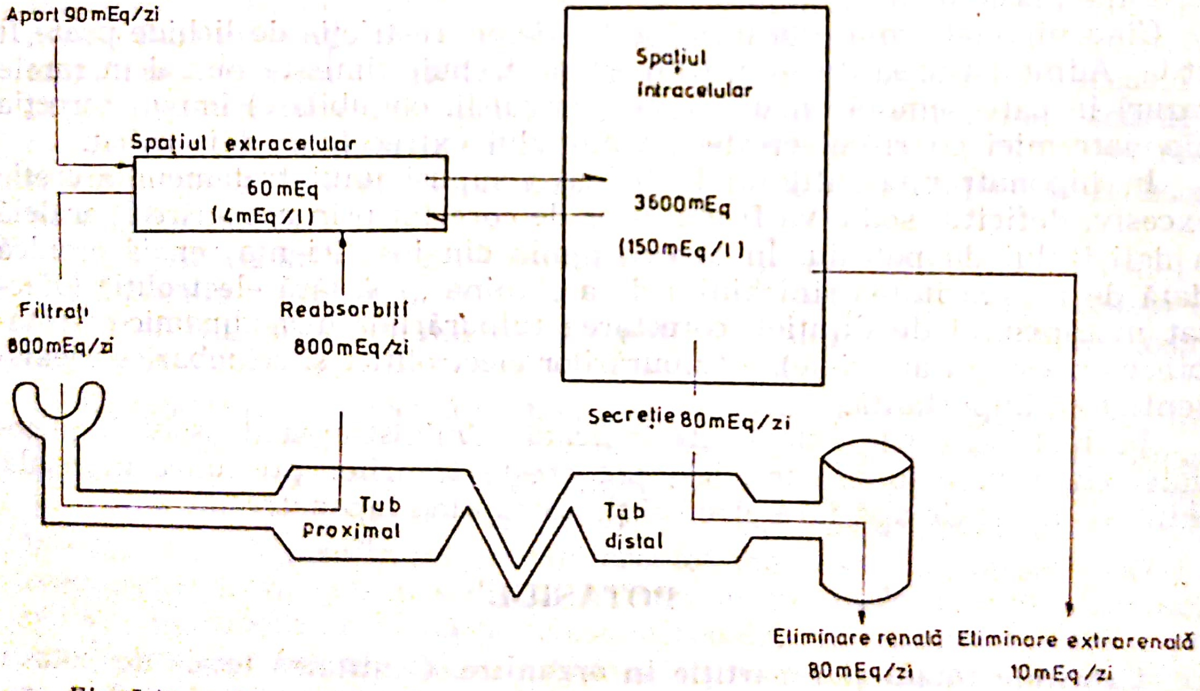

Aport 90mEq/zi
Spațiul extracelular
60 mEq
(4mEq/l)
Spațiul intracelular
3600mEq
(150mEq/l)
Filtrați
800mEq/zi
Reabsorbiți
800mEq/zi
Secreție 80mEq/zi
Tub Proximal
Tub distal
Eliminare renală
80mEq/zi
Eliminare extrarenală
10mEq/zi

Fig. I.42 — Aportul de K, distribuția lui în organism și căile de eliminare.

cadrul acidozelor metabolice, mai mare pentru cele induse de acizii minerali (de exemplu, perfuzia de HCl), decît pentru cele induse de acizii organici (acidul lactic, de exemplu). Lipsa de paralelism pH-potasemie poate fi în parte explicată prin interferenţa reacţiei acidobazice cu eliminările urinare: alcaloza metabolică la fel ca şi acidoza respiratorie (ambele cresc HCO_3^- plasmatic), cresc kaliureza; acelaşi lucru poate fi constatat în acidozele metabolice, datorită eliminării urinare a acizilor organici (beta-hidroxibutiric, de ex.) sub formă de săruri de Na^+ şi K^+.

Rolul potasiului în organism. Prin sarcina sa pozitivă, potasiul participă la menţinerea electroneutralităţii mediului celular, reprezentînd principalul component al scheletului osmolar al acestui sector, aşa cum sodiul reprezintă principalul electrolit extracelular. Diferenţa de concentraţie i.c./e.c. între cei 2 ioni este menţinută printr-un proces activ, mediat de enzima „ATP-aza dependentă de Na^+ şi K^+". Ieşirea sodiului din celulă este cuplată cu pătrunderea potasiului în acest sector (fig. I.40). Diferenţa de concentraţie a K^+ şi Na^+ de cele două părţi ale membranelor celulare stă la baza *procesului electrogenetic* de care depinde activitatea nervoasă şi neuromusculară (45).

Potasiul participă (direct sau indirect) la sinteza şi secreţia unor hormoni: glucagon, insulină, STH, catecolamine şi aldosteron (acesta din urmă prin intermediul punerii în acţiune a sistemului renină-angiotensină).

Întrucît potasiul reprezintă principalul cation i.c., formarea de celule noi, care caracterizează creşterea sau refacerea după o stare catabolică importantă, se însoţeşte de o retenţie de K^+. Fiecare gram de azot ce intră în structura proteinelor celulare se însoţeşte paralel de încorporarea a 3 $mEqK^+$. De asemenea, sinteza hepatică sau musculară de glicogen necesită încorporarea a 3,6 mEq/10 g glicogen format.

Homeostazia potasică este importantă pentru menţinerea echilibrului acidobazic normal. Pierderea de potasiu din organism pe cale renală sau extrarenală induce o serie de schimburi ionice care vor realiza o alcaloză e.c. asociată cu o acidoză i.c. Aceste tulburări se datoresc faptului că ieşirea din celulă a 3 K^+ se asociază cu pătrunderea în celulă a 2 Na^+ şi 1 H^+ (fig. I.43). În plus, depleţia de potasiu induce la nivelul tubului renal o creştere a reabsorbţiei de HCO_3^- accentuînd încă alcaloza e.c. Aşa se explică de ce administrarea de K^+ este suficientă pentru a corecta o alcaloză metabolică hipopotasemică.

Bilanţul potasiului în organism. a) *Aportul* zilnic de potasiu este în jur de 75—100 mEq, cea mai mare parte sub formă de KCl (1 g KCl$=$ $=$13,5 $mEqK^+$ şi 13,5 $mEqCl^-$). Întrucît pierderile de K^+ prin fecale sînt de aproximativ 10 mEq/zi se poate aprecia că mai mult de 80% din potasiul adus cu alimentele se absoarbe în organism. Absorbţia are loc în intestinul subţire. Cu cît concentraţia intestinală de K^+ este mai mare, cu atît absorbţia sa creşte. Cînd însă concentraţia intestinală scade sub 5 mEq/l, absorbţia netă a cationului încetează, fiind înlocuită cu un proces de secreţie. Epiteliul colonului este şi el capabil să absoarbă cantităţi importante de K^+ ajunse în intestin cu secreţiile digestive (gastrică, pancreatică, biliară şi intestinală), care au un conţinut de K^+ variind între 5 şi 25 mEq/l.

Absorbția K^+ prin epiteliul intestinal, deși nu prezintă caracteristicile unui proces activ, pare a implica o serie de etape de transport facilitat, în care intervine „ATP-aza dependentă de Na^+ și K^+“. În orice caz, absorbția K^+ din intestin este un proces activ, în 25 min. mai mult de jumătate din cantitatea ingerată fiind absorbită.

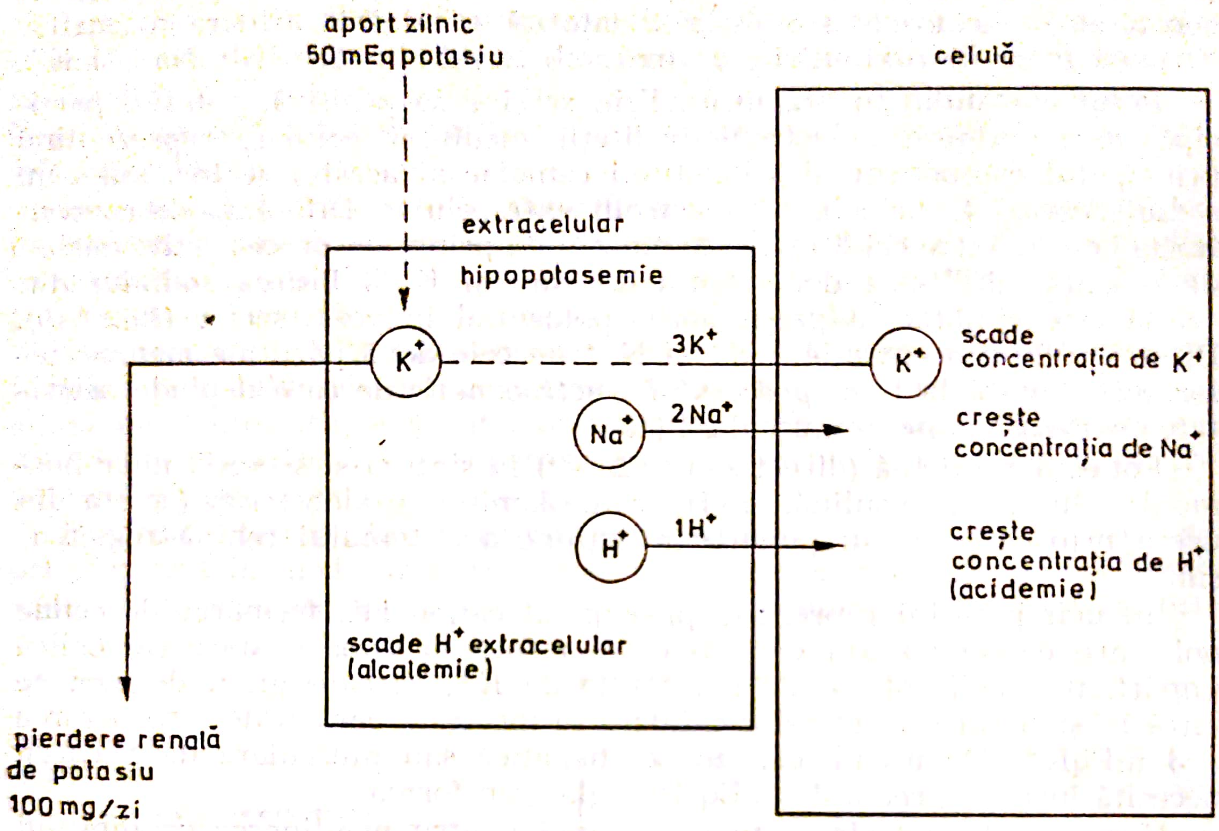

aport zilnic
50 mEq potasiu
celulă
extracelular
hipopotasemie
K+
3K+
K+
scade concentrația de K+
Na+
2 Na+
crește concentrația de Na+
H+
1H+
crește concentrația de H+ (acidemie)
scade H+ extracelular (alcalemie)
pierdere renală de potasiu 100 mg/zi

Fig. 1.43 — Fiziopatologia tulburărilor electrolitice și acidobazice din pierderea de K, însoțită de hipopotasemie.

b) *Eliminările*. Principala cale de eliminare a potasiului din organism este rinichiul (80—90%). Pe cale digestivă, se pierd 5—15%, iar pe cale cutanată sub 5%. Rinichiul posedă o mare elasticitate în eliminarea potasiului. Potasiuria poate să scadă sub 5 mEq/l în condiții de depleție cronică mascată și să crească la peste 150 mEq/l cînd aportul de K este mare. În condiții obișnuite însă, există o pierdere „obligatorie“ de K^+ de 30—40 mEq/zi, care se menține cîteva zile chiar atunci cînd aportul încetează. Limitarea eliminărilor apare ca un mecanism adaptativ cu instalare treptată în 10—15 zile.

Din cei cca 800 mEq de K^+ filtrați în glomerul în 24 ore, întreaga cantitate este reabsorbită activ în tubul proximal. Întreaga sau aproape întreaga cantitate de potasiu eliminată prin urină este rezultatului unei secreții active, care are loc în tubul distal și canalele colectoare în cadrul schimburilor ionice. Această secreție variază ca răspuns la aportul de potasiu, prezența hormonilor mineralocorticosteroizi, modificarea echilibrului acidobazic, precum și la alte condiții metabolice, determinînd o creștere sau o scădere a eliminărilor minerale de potasiu. Un rol important în reglarea distală a eliminării de potasiu este jucat de enzima

Na^+-K^+-ATP-ază, care induce în acelaşi timp şi reabsorbţia activă de sodiu (14; 42; 58).

Conform teoriei clasice a schimburilor ionice distale, reabsorbţia activă de Na^+ are loc paralel cu secreţia competitivă, în lumenul tubular, fie a ionului H^+, fie a ionului K^+, în funcţie de disponibilitatea lor. În acidemie, de ex., celulele tubulare ar secreta preferenţial ionul H^+ (aflat în exces), în detrimentul ionului K^+, a cărui eliminare urinară va scădea. Dimpotrivă, în alcalemie, conservarea ionilor H^+ (a căror concentraţie plasmatică este scăzută) ar creşte „compensator“ eliminarea ionilor K^+, inducînd o hipopotasemie. În realitate însă, în multe situaţii secreţia ionilor K^+ şi H^+ este paralelă şi nu competitivă. În alcaloza metabolică, de ex., există o creştere, iar în acidoza respiratorie acută, o scădere a secreţiei ambilor ioni.

În mod obişnuit, bilanţul potasiului în organism este echilibrat. Un bilanţ potasic pozitiv se înregistrează de regulă atunci cînd aportul de K^+ se menţine, iar eliminarea renală scade. În această situaţie, dacă nu intervine redistribuţia K^+ între diferitele sale sectoare, potasemia creşte. Dimpotrivă, un bilanţ potasic negativ se poate realiza prin scăderea aportului (rară) şi/ori creşterea pierderilor (frecventă). Dacă nu intervine o ieşire a K^+ din celulă, potasemia este scăzută.

Hiperpotasemiile. a) *Frecvenţă şi semnificaţie.* O creştere a potasiului total al organismului (cu sau fără hiperpotasemie) se întîlneşte în unele circumstanţe clinice rare: sindromul Turner, boala Paget, acromegalia şi boala Parkinson. Hiperpotasemia (o valoare mai mare de 5 mEq/l) poate apărea însă prin trei mecanisme fundamentale: aport de potasiu; scăderea eliminărilor renale şi eliberarea de K^+ din celule (tabelul I.16).

Tabelul I.16

Clasificarea etiopatogenetică a hiperpotasemiilor

1. *Aport excesiv de potasiu*
    - — administrarea orală sau i.v. de KCl
    - — administrarea de sînge conservat
    - — administrarea de preparate conţinînd potasiu.
2. *Scăderea eliminărilor renale*
    - — insuficienţă renală acută (organică sau funcţională)
    - — insuficienţă renală cronică în stadiul terminal
    - — insuficienţă corticosuprarenală, hipoaldosteronismul selectiv, scăderea sensibilităţii tubului renal la aldosteron
    - — defect congenital de secreţie tubulară de K^+
    - — tratament diuretic (spirolactone, triamteren, amilorid)
    - — depleţie sodică.
3. *Eliberarea de potasiu din celule*
    - — acidozele metabolice şi respiratorii
    - — stări catabolice importante (infecţii severe, distrucţii tisulare, arsuri, unele intervenţii chirurgicale etc.)
    - — hemolize, liza rapidă a celulelor leucemice, chemoterapia limfomului Burkitt
    - — administrarea unor medicamente: succinilcolină, heroină, substanţe alfa-adrenergice
    - — hipoxie severă.

Un aport oral crescut de potasiu nu realizează în mod obișnuit o hiperpotasemie, datorită capacității rinichiului de a realiza un bilanț potasic echilibrat. În literatură însă, sînt descrise hiperpotasemii fatale apărute accidental prin administrarea i.v. a unor soluții foarte concentrate de potasiu (41). Deși cantitatea de KCl administrată poate fi modestă (3—4 g), administrarea ei i.v. într-un interval de timp foarte scurt poate realiza tranzitor o hiperpotasemie importantă, capabilă să inducă o tulburare de ritm, mergînd pînă la oprire cardiacă. În mod obișnuit, pentru ca un aport crescut de potasiu să inducă o hiperpotasemie este necesară și asocierea unei eliminări renale scăzute. Hiperpotasemia face parte din tabloul biologic al insuficienței renale atît acute, cît și cronice. Sînt mai susceptibile a induce o hiperpotasemie afecțiunile renale cronice care interesează medulara renală (nefritele interstițiale cronice). În această situație, hipersecreția de K^+ de către tubii distali și colectori ai nefronilor restanți nu mai poate să intervină în menținerea unui bilanț potasic echilibrat. La acești bolnavi, o măsură terapeutică importantă constă în limitarea aportului la capacitatea renală de eliminare, apreciată prin determinarea potasuriei. Calculul aportului trebuie să țină seama de faptul că unele antibiotice sînt săruri de potasiu (penicilina G conține 1,7 mEq/l/1 milion unități), sarea fără sodiu este de fapt clorură de potasiu, iar sîngele conservat conține cca 30 mEqK/l.

Scăderea eliminărilor renale de potasiu poate să apară la bolnavii tratați cu diuretice ce „economisesc“ potasiul, ca spirolactonă, triamteren sau amilorid (toate inhibă secreția tubulară distală de K^+). Aceste diuretice trebuie evitate la bolnavii cu insuficiență renală cronică, în special la diabetici (datorită frecvenței hipoaldosteronismului selectiv realizat de scleroza juxtaglomerulară și hiporeninemiei secundare).

Scăderea secreției de aldosteron (în cadrul hipoaldosteronismului selectiv sau în insuficiența suprarenală generalizată — boala Addison), se însoțește de reducerea eliminărilor renale de K^+. Un rol important în inducerea hiperpotasemiei în aceste cazuri este jucat de depleția consecutivă de sodiu, la care uneori se adaugă un aport crescut de potasiu și/ori un grad de insuficiență renală. Scăderea sensibilității tubulare la aldosteron poate explica scăderea eliminărilor de K^+ întîlnită la unii bolnavi cu lupus eritematos diseminat, amiloidoză, transplant renal sau la unii bolnavi cu nefrite interstițiale (16; 24).

Hiperpotasemia poate să apară în numeroase situații fără o creștere a aportului exogen sau o scădere a eliminărilor renale, prin redistribuția potasiului între sectoarele i.c./e.c. În acest sens pot interveni: *acidemia* (în special cea de origine metabolică, mai ales cînd este indusă de acizi minerali), care scoate K^+ din celule în schimbul pătrunderii ionilor H^+ și Na^+; *hipertonia e.c.* („hipertonia indusă de glucoză“) poate realiza o hiperpotasemie indusă de scoaterea K^+ din celule; *hipoinsulinismul* poate explica tendința la hiperpotasemie a diabeticilor, indusă în multe cazuri prin asocierea și a altor mecanisme, ca hipertonia e.c., hipoaldosteronismul selectiv și insuficiența renală; *administrarea unor medicamente*, ca digitala (inhibă captarea celulară de K^+), succinilcolina (crește permeabilitatea celulelor musculare la K^+), administrarea de arginină sau lizină hidroclorică (printr-un efect specific intracelular insuficient cunoscut); *paralizia periodică familială* (ieșirea K^+ din celulă poate fi declanșată de ingestia unor cantități relativ mici de K^+); *necrozele celulare* (rabdomioliză, hemoliză, arsuri întinse, chimioterapia leucemiilor) poate induce o „perfuzie cu potasiu endogen“, hiperpotasemia apărînd în special cînd paralel există un grad de insuficiență renală. Trebuie subliniat că 1 kg mușchi eliberează prin distrucție 80 mEq K.

b) *Tabloul clinic* este nespecific. Pot apărea astenie, crampe musculare, abolirea reflexelor osteotendinoase, paralizia musculaturii extremităților sau a mușchilor respiratori, distensie abdominală, mai rar confuzie mentală și moartea. Semnele cele mai importante sînt cardiovasculare: bradicardie, asurzirea zgomotelor cardiace, apariția de aritmii, mergînd pînă la oprirea cardiacă (fibrilație ventriculară), hipotensiune arterială. Semnele electrocardiografice (fig. I.44) sînt de mare valoare diagnostică. Creșterea progresivă a K^+ între 5 și 10 mEq/l produce: creșterea amplitudinii undei *T* („*T* ascuțit“), dispariția undei *P*, lărgirea complexului *QRS*, traseu bifazic *QRS—T*, mai ales evidente în derivațiile precordiale parasternale. Aritmiile care pot apărea includ: bradicardia sinusală, oprirea sinusală, blocul atrioventricular de gradul I, ritmul nodal sau idioventricular, tahicardia ventriculară, fibrilația ventriculară și oprirea cardiacă (41).

Semnele de hiperpotasemie pot fi mai discrete sau chiar absente în prezența unei hipernatremii sau hipercalcemii concomitente.

c) *Tratamentul* hiperpotasemiilor include: restricția ingestiei de alimente bogate în potasiu; administrarea de soluții alcalinizante în vederea trecerii K^+ în celule și scăderea concentrației sale extracelulare; administrarea de glucoză și insulină prin care se asigură pătrunderea intracelulară a K^+; administrarea orală a unor rezine schimbătoare de cationi (fiecare gram de rezină blochează în intestin 1—3 mEq K^+ în schimbul a 1—3 mEq Na^+); efectul cardiotoxic al potasiului poate fi diminuat prin administrarea i.v. de gluconat de calciu, 10 ml din soluția 10%. Efectele benefice ale glucozei și gluconatului de calciu sînt însă de scurtă durată ($1^{1}/_{2}$—2 ore), astfel că administrările trebuie repetate. La bolnavii digitalizați însă, injecția de calciu poate fi periculoasă; în cazurile în care prin metodele amintite nu se înregistrează o scădere a potasiului sau cînd valorile acestuia cresc, hemodializa sau dializa peritoneală constituie o indicație majoră.

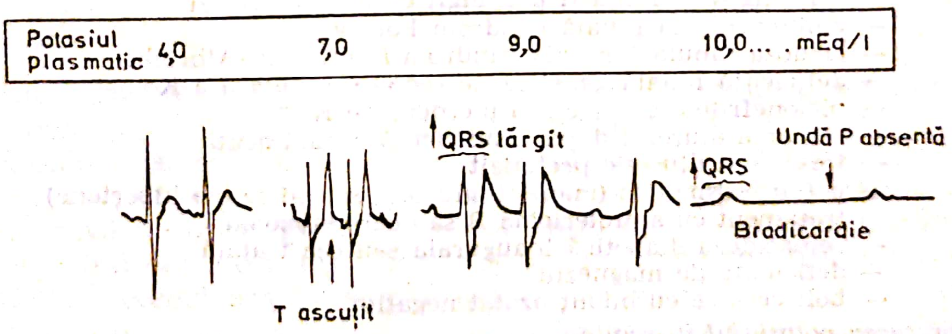


Fig. I.44 — Semnele electrocardiografice în hiperpotasemii.

În criza de hiperpotasemie, mijloacele de tratament sînt:

— Soluție NaCl (3—20%) 20 ml i.v. sau gluconat de calciu (sol. 10%) 100 ml i.v.

— Soluție glucoză (25—50%) 200—300 ml+1 U. insulină la 3 g glucoză în perfuzie.

— În caz de acidoză, sol. bicarbonat de Na (5% sau 8%) i.v.

— Dializă renală sau peritoneală (în caz de insuficiență renală).

Hipopotasemiile. a) *Frecvență și semnificație.* Scăderea K^+ plasmatic sub 3,5 mEq/l se întîlnește frecvent în practica medicală. Deși nu există un paralelism constant între potasemie și potasiul total al corpului, se apreciază că o scădere susținută a K^+ plasmatic cu 1 mEq/l exprimă o diminuare a potasiului total al corpului cu cca 20%. O potasemie normală însă, nu exclude o scădere a K^+ total, care poate fi înregistrat în diabetul zaharat, acromegalie, hipertensiune arterială, osteoporoză, sindromul Cushing, hipertiroidism etc.

b) *Etiopatogenie.* Din punct de vedere patogenetic, hipopotasemiile pot să apară prin scăderea aportului, creșterea eliminărilor, trecerea K^+ în celule sau diluarea lichidului extracelular (tabelul I.17).

Hipopotasemia prin scăderea aportului este rară, întrucît potasiul se găsește din abundență în numeroase alimente. Cînd aportul alimentar

Tabelul I.17

Clasificarea etiopatogenetică a hipopotasemiilor

1. *Scăderea aportului de potasiu*
    - — aport caloric parenteral fără potasiu
    - — inaniție, anorexie, alcoolism, kwashiorkor.
2. *Creșterea eliminărilor de potasiu*
    - a) pierderi digestive
        - — vărsături, aspirație gastrică, diaree, sindrom Zollinger-Ellison, tumoare viloasă rectală ori sigmoidiană
        - — fistule biliare ori intestinale
        - — administrare de laxative în exces
        - — ureteroenterostomie.
    - b) pierderi renale
        - — hiperaldosteronismul primar și secundar, sindromul Bartter, boala Cushing — tratament prelungit cu corticosteroizi
        - — aminoaciduria renală (sindrom Fanconi)
        - — acidoza tubulară renală (sindrom Lightwood-Albright)
        - — deficiență renală genetică de secreție tubulară a K^+
        - — pielonefritele cronice „cu pierdere de K^+"
        - — reluarea diurezei după insuficiență renală acută
        - — tratament diuretic prelungit
        - — poliurie osmotică (manitol, glucoză, soluții saline hipertone)
        - — tratament cu amfotericină B sau carbenoxolon
        - — cetoacidoza diabetică inaugurală sau cea tratată
        - — deficiența de magneziu
        - — boli cronice cu bilanț azotat negativ.
3. *Trecerea potasiului în celule*
    - — alcalemia
    - — insulinomul
    - — tratamentul anemiilor megaloblastice sau al leucemiilor
    - — unele forme de paralizie periodică
    - — perfuzii cu glucoză și insulină
    - — intoxicația cu bariu
    - — *delirium tremens.*
4. *Diluția lichidului extracelular* (perfuzii masive).

propriu-zis încetează (alimentație parenterală fără potasiu, post prelungit, alcoolism cronic, anorexie nervoasă) sau este foarte restrîns (sindromul „ceaiului cu pîine prăjită" întîlnit la unii bătrîni), potasemia poate scădea sub limita inferioară a normalului.

Hipopotasemiile datorate pierderilor renale sau digestive de K^+ se întîlnesc mult mai frecvent. Diferențierea lor poate fi făcută analizînd kaliuria: scăzută în hipopotasemiile induse prin pierderi digestive, ea este crescută în cele induse prin pierderi renale. Acestea din urmă pot să apară prin creșterea fluxului urinar în tubul renal distal (sediul secreției de K^+) și/ori creșterea activității aldosteronice în plasmă.

Diureza osmotică (indusă de glicozurie, eliminarea de manitol sau uree) antrenează o pierdere importantă de K^+.

Tratamentul diuretic prelungit (cu excepția spirolactonei, amiloridului și triamterenului) este frecvent responsabil de hipopotasemie. Kaliureza pe care o induce pare a fi dată de creșterea fluxului urinar în tubul distal, prin blocarea parțială a reabsorbției de sodiu și de apă în tubul proximal. Creșterea secreției de potasiu este accentuată la acești bolnavi de hiperaldosteronismul secundar.

Alcaloza metabolică și hipopotasemia se pot crește reciproc. Asocierea diureticelor proximale (furosemid, acid etacrinic, tiazidice, mercuriale, acetazolamidă) cu antialdosteronice și/ori suplimentare de potasiu (2—3 g KCl/zi) poate preveni instalarea hipopotasemiei (35; 54).

Creșterea activității mineralocorticosteroide se asociază cu o accentuare a secreției de potasiu în tubul distal. Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn), indus de un adenom ori hiperplazie suprarenală bilaterală sau secundar (tumoare secretantă de renină, hipertensiune malignă, stenoza arterei renale, ciroză, insuficiență cardiacă congestivă, sindrom nefrotic, depleție de sodiu) se asociază frecvent cu hipopotasemie. O activitate mineralocorticosteroidă poate fi întîlnită în unele tumori pulmonare (secretante, se pare, de substanțe corticosteron-*like*), în ingestia de licviriție (acidul glicirizic are activitate mineralocosticosteroidă) sau în tratamentul cu hormoni suprarenali. În special în cazurile de hiperaldosteronism secundar, hipopotasemia se datorează tratamentului diuretic frecvent asociat.

Sindromul Bartter, caracterizat prin astenie musculară, tetanie, depleție de potasiu, hipopotasemie, absența edemelor și a hipertensiunii, alcaloză metabolică, este indus de o hiperplazie a aparatului juxtaglomerular, cu creșterea reninei plasmatice și a activității aldosteronice. O secreție excesivă de prostaglandine a fost implicată în patogenia tulburărilor acestui sindrom, deși administrarea de indometacină (inhibitor prostaglandinic) nu corectează totdeauna kaliureza sporită.

Acidoza tubulară renală atît cea proximală (tipul II), cît și cea distală (tipul I) cuprinde, printre altele, creșterea eliminărilor urinare de K^+. Presupunînd o competiție între eliminarea de H^+ și cea de K^+, blocarea parțială a primei (responsabilă de acidoză) va induce pierderea „compensatorie" de K^+. Asocierea depleției de sodiu poate declanșa un hiperaldosteronism secundar, cauză suplimentară de pierdere a potasiului.

Alte cauze renale de pierdere a potasiului sînt: deficiența genetică de secreție tubulară de K^+, reluarea diurezei după insuficiență renală acută (faza poliurică), pielonefrite cu pierdere de potasiu, depleția de magneziu (amendabilă prin aport de Mg^{++}), administrarea unor doze mari de săruri sodate de penicilină sau carbencilină (care cresc fluxul urinar datorită prezenței anionilor neabsorbabili).

În fine, în circa 20% din cetoacidozele diabetice inaugurale, potasemia poate fi sub 3,5 mEq/l, în ciuda acidozei marcate și în absența administrării de insulină, cunoscută a scădea rapid concentrația plasmatică a acestui cation. În aceste cazuri, deficiența celulară de potasiu pare a fi extremă, explicînd persistența timp de cîteva zile a unei potasemii scăzute, în ciuda unor doze mari de potasiu (15—20 g KCl/zi) administrate în perioada de echilibrare metabolică. Hipopotasemia întîlnită în cursul tratamentului cetoacidozei diabetice, indiferent de valoarea de pornire, situată de obicei în zona hiperpotasemiei, se datorează corectării acidozei cu repătrunderea K^+ în celule, la aceasta participînd și administrarea de insulină și glucoză (1; 2; 39).

O deficiență tisulară marcată de K^+ poate să explice hipopotasemiile din bolile cronice cu bilanț azotat negativ.

Pierderile digestive de potasiu se întîlnesc destul de frecvent, iar mecanismul de inducere a hipopotasemiei este deseori complex. Prin diaree, cantitatea de potasiu pierdută poate fi mare (50—60 mEq/l), în special la bolnavii cu tumori pancreatice (sindromul Zollinger-Ellison). Aceeași tulburare se întîlnește și la bolnavii cu adenoame viloase ale colonului (mucoasa intestinală secretă cantități sporite de K^+), la bolnavi cu ureteroenterostomie, la cei cu fistule biliare sau intestinale, în sindroamele de malabsorbție (Sprue, boala Whipple), precum și la bolnavii care fac abuz de laxative (25).

Un mecanism hipopotasemiant complex se întîlnește la bolnavii cu pierdere de suc gastric (vărsături, aspirație gastrică). În această situație, pierderea de potasiu are loc în special pe cale renală. Kaliuria este indusă de alcaloza metabolică dată de pierderea ionilor H^+, la care se asociază hiperaldosteronismul secundar pierderilor de sodiu și de apă.

O hipopotasemie poate să apară și prin tulburări de distribuție de natură iatrogenă (după glucoză și/sau insulină, glucagon, simpatomimetice în tratamentul astmului) sau în pareza hipokaliemică paroxistică familială.

Hipopotasemia prin tulburări de distribuție se datorează migrării brusce a potasiului din spațiul extracelular în celule; ea poate astfel surveni după perfuzia unor cantități mari de glucoză, simplă sau asociată cu insulină. Asemenea hipopotasemii grave, potențial fatale, pot apărea în tratamentul comei diabetice.

c) *Tabloul clinic.* Manifestările și consecințele hipopotasemiilor sînt multiple. Deși ele sînt evidente sub 3 mEq/l, semne discrete pot fi găsite și la valori situate între 3,5 și 3 mEq/l.

Semnele generale includ iritabilitate, anorexie, vărsături (accentuează pierderile), sete (datorită deshidratării prezente), astenie (modificarea ionilor intracelulari), iar în cazurile severe obnubilare și comă.

Semnele de modificare a *reactivității neuromusculare* cuprind: abolirea reflexelor osteotendinoase, dispariția răspunsului idiomuscular (specific hipopotasemiei), pareze și paralizii ale musculaturii striate (tetraplegii, paralizia musculaturii cefei, a musculaturii respiratorii), ale mușchilor netezi (hipotensiune, atonie gastrică, ileus paralitic) sau a mușchiului cardiac (dilatația inimii și apariția insuficienței cardiace). Această categorie de manifestări se întîlnește frecvent și este dată de hiperpolarizarea celulelor musculare indusă de hipopotasemie.

O formă clinică particulară rară este *paralizia* (pareza) *hipokaliemică paroxistică* ce apare adesea cu caracter familial. Modificările paralitice apar în repaus sau după solicitări fizice mari, prînzuri bogate în hidrocarbonate, diverse *stress*-uri, tratamente cu corticoizi, glucagon, adrenalină. Parezele de tip flasc se instalează rapid, sînt însoțite de o hipopotasemie importantă (pînă la 1 mEq/l) și dispar la cîteva ore după reechilibrarea potasiului. În interval, bolnavii sînt asimptomatici și au kaliemia normală. Geneza acestei hipokaliemii este încă neprecizată; unele observații (Wambach și colab., 1984) pledează pentru ipoteza creșterii activității pompei sodiu-potasiu prin diverși factori (adrenalină, glucocorticoizi), care duce la deplasarea K extracelular în celule unde apare în concentrații pînă la de 20 ori mai mari ca în mediul extracelular.

Semnele de *alterare renală* realizează *nefropatia kaliopenică*, expresie a leziunilor tubulare, uneori ireversibile, și care se manifestă de obicei printr-o poliurie marcată, rezistentă la vasopresină.

Hipopotasemia influențează profund *funcția miocardului* (12; 36) exprimată prin modificările electrocardiografice, care sînt de mare ajutor pentru diagnosticul acestei tulburări. Paralel cu scăderea K^+ plasmatic sub 3 mEq/l se pot înregistra: scăderea amplitudinii undei *T*, subdenivelarea segmentului *ST*, alungirea intervalului *QT*, mascată uneori de apariția undei *U* (undă contopită *TU*) (fig. I.45).

Tulburările de ritm care pot să apară cuprind: extrasistole atriale, nodale sau ventriculare, fibrilația ventriculară și oprirea inimii. Principala cauză a aritmiilor ectopice este exagerarea automatismului *pacemaker*-ilor latenți ca urmare a scăderii K^+ intracelular. O creștere a influxului de Na^+, cuplată cu o scădere a ieșirii K^+ din celule produce o pierdere mai rapidă a electronegativității intracelulare.

Sensibilitatea la digitală crește în hipopotasemie.

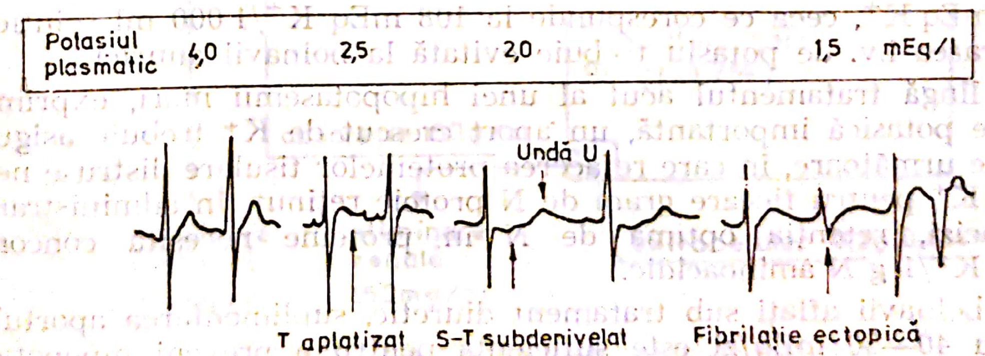


Fig. I.45 — Semnele electrocardiografice în hipopotasemii.

d) *Tratamentul* hipopotasemiilor trebuie să vizeze atît înlăturarea cauzei care a produs pierderea de K^+, cît și acoperirea deficitului existent.

Tratamentul oral se face utilizînd clorura de potasiu, cel mai ades sub formă de pulbere. Tabletele de KCl pot fi iritante pentru tractul gastro-intestinal, ocazional producînd eroziuni și ulcerații ale mucoasei, cu hemoragii digestive. Suplimentarea orală cu potasiu este rezervată hipopotasemiilor cronice.

Cînd deficitul de potasiu nu este important, el poate fi acoperit printr-o dietă corespunzătoare bogată în sucuri de legume şi fructe: sucul de roşii (82 mEq/l), sucul de grapefruit (59 mEq/l), sucul de portocale (50 mEq/l), sucul de mere (33 mEq/l) etc.

În hipopotasemiile mari sau atunci cînd calea orală nu poate fi folosită (bolnavi comatoşi sau prezentînd vărsături), potasiul va fi administrat i.v. Una din situaţiile în care administrarea de potasiu devine vitală este hipopotasemia ce apare în cursul tratamentului cetoacidozelor severe. În această din urmă situaţie, cantităţile administrate vor fi mari, depăşind în general 10 g KCl/zi adică 135 mEq K^+ sau bicarbonat ori lactat de potasiu în aceleaşi cantităţi (pînă la 130 mEq/zi). Ritmul de administrare însă nu trebuie să depăşească 120 mEq/oră, chiar în hipopotasemiile mari. Acest ritm este mult mai mare decît cel recomandat clasic, de 10—15 mEq/oră, nedepăşind în 24 ore 100—200 mEq, dar aceste cantităţi pot fi total insuficiente în depleţiile potasice mari care pot atinge ocazional 1/3 din capitalul potasic al organismului (26). Administrarea dozelor mari de K^+ într-un ritm alert nu poate fi făcută decît în cazurile în care potasemia este foarte scăzută şi la dozări repetate ale K^+ plasmatic valorile sale se menţin scăzute. Această scădere constituie indicatorul cel mai sigur al unui deficit potasic marcat, în aşa fel încît administrarea sa i.v., chiar la ritmul de 120 mEq/oră (ceea ce corespunde introducerii a 3 g de KCl/250 ml de ser fiziologic sau soluţie glucozată 5%) nu duce niciodată la hiperpotasemie. Singura precauţie, fundamentală, însă este aceea de a nu creşte brusc potasemia prin administrarea unor cantităţi mari de potasiu într-un interval scurt, insuficient pătrunderii intracelulare a potasiului. Sînt cunoscute accidente mortale (oprire cardiacă) după administrarea i.v. a unor soluţii concentrate de KCl, de exemplu din soluţia de 200 g/l, ceea ce înseamnă 2 700 mEq K^+/l. Pentru acest motiv, clorura de potasiu va fi administrată totdeauna diluată în ser fiziologic sau ser glucozat 5%. Soluţia 200 g KCl/l conţine 1 g KCl (13,5 mEqK^+) în 5 ml. Introducerea a 10 ml din această soluţie într-un flacon de 250 ml înseamnă un aport de 27 mEq K^+, ceea ce corespunde la 108 mEq K^+/1 000 ml soluţie. Administrarea i.v. de potasiu trebuie evitată la bolnavii anurici.

Pe lîngă tratamentul acut al unei hipopotasemii mari, exprimînd o depleţie potasică importantă, un aport crescut de K^+ trebuie asigurat şi în zilele următoare, în care refacerea proteinelor tisulare distruse necesită 3 mEq K^+ pentru fiecare gram de N proteic reţinut. În administrarea de aminoacizi, retenţia optimă de N în proteine necesită concomitent 5 mEq K^+/1 g N aminoacidic.

La bolnavii aflaţi sub tratament diuretic, suplimentarea aportului de KCl cu 40—50 mEq/zi este suficientă pentru a preveni hipopotasemia în 80% din cazuri. Imposibilitatea repleţiei potasice în celelalte 20% din cazuri se datorează eliberării de aldosteron ca urmare a stimulării acestuia de însăşi administrarea de KCl. De altfel, la aceşti bolnavi, creşterea aportului măreşte paralel şi kaliureza. Aceasta din urmă poate fi diminuată prin administrarea agenţilor ce economisesc potasiul: spirolactona, triamterenul (derivat de pteridină) sau amiloridul (0-acilguanidină); toţi acţionează la nivelul tubului renal distal împiedicînd schimbările $Na^+—K^+$.

MAGNEZIUL

Cantitate totală și distribuție în organism. Cantitatea totală a magneziului în organismul uman adult este de 20—25 g, adică 1 600—2 000 mEq. Cea mai mare parte (cca 14 din 25 g) se găsește în schelet sub forma sărurilor de Ca și fosfor. Numai 2% din acesta face parte din „magneziul de schimb". Dat fiind raportul strîns între Ca^{++} și Mg^{++} în sistemul periodic al elementelor, Mg^{++} poate înlocui Ca^{++} în rețeaua cristalină formată de sărurile minerale din os. Aproximativ 43,2% (cca 10,8 g) Mg^{++} se găsește în țesuturile moi (fig. I.46). Celulele conțin cantități mari de Mg^{++} variind între 15—35 mEq/l. Mg^{++} din celule se găsește în special în mitocondrii și nuclei, legat de acizii nucleici. Chiar în interiorul celulelor, aprox. 70% din Mg^{++} este legat de proteine și participă greu la schimburi; Mg^{++} liber se găsește într-o proporție de cca 30% (32).

Concentrația plasmatică a Mg^{++} este 1,2—2,8 mEq/l (sau 0,62—1,45 mmol./l), ceea ce corespunde la 14—33 mg/l. Aproximativ 75% din Mg^{++} plasmatic este ionizat, restul de 25% fiind legat de albumine și globuline (33). Nu există o corelație bună între concentrația plasmatică a Mg^{++} și cantitatea totală a acestui cation în organism. Pentru determinarea concentrației intracelulare a Mg^{++}, s-a recurs la dozarea sa în eritrocite. La adultul sănătos, concentrația Mg^{++} în eritrocite a fost găsită de 5,2±0,34 mEq/l, la o concentrație plasmatică de 1,80±0,13 mEq/l (raport 2,8).

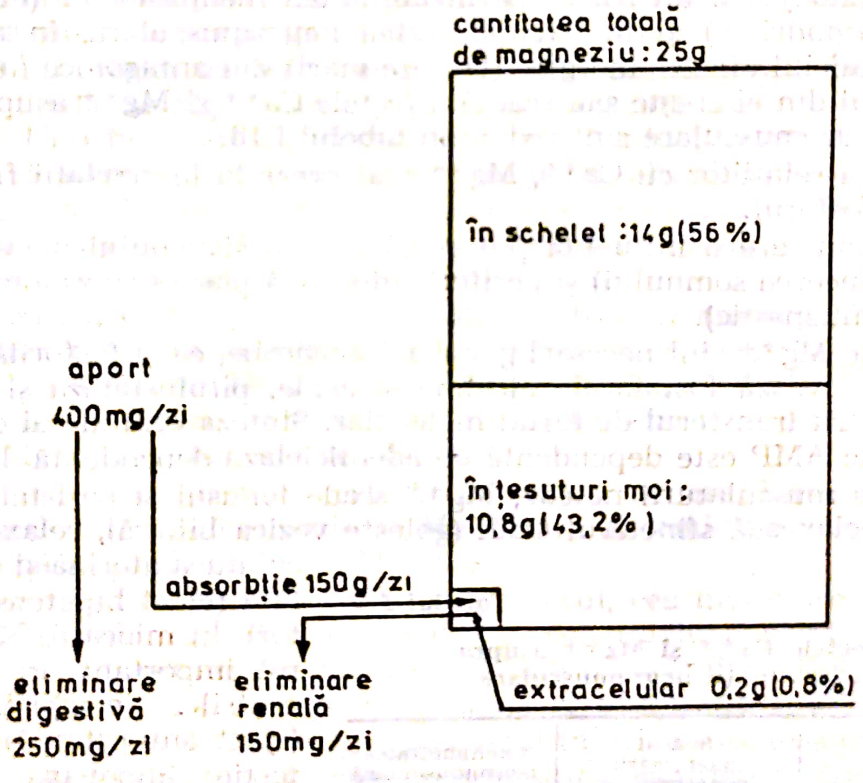

cantitatea totală de magneziu: 25g
în schelet: 14g (56%)
aport 400mg/zi
în țesuturi moi: 10,8g (43,2%)
absorbție 150g/zi
eliminare digestivă 250mg/zi
eliminare renală 150mg/zi
extracelular 0,2g (0,8%)

Fig. 1.46 — Distribuția magneziului în organism.

Deși concentrația totală a Mg în corp este mai mică de 1/20 din cea a calciului, în afara scheletului raportul lor molar este similar (32). Diferența dintre ele constă în faptul că Mg^{++} este un ion vital i.c., în timp ce Ca^{++} este în special e.c.

Rolul magneziului în organism. Magneziul este un element foarte răspîndit în natură. În scoarța pămîntului, este al 3-lea element după sodiu și potasiu.

În regnul vegetal, Mg^{++} este prezent în concentrații de la cîteva zeci la cîteva sute mg/100 g, în special în frunzele verzi unde constituie elementul central al clorofilei.

În corpul uman, Mg^{++} se găsește în toate țesuturile. Cantitativ este al 4-lea cation ca importanță după Ca^{++}, K^{+} și Na^{+}. În celulă, fiind al doilea cation după K^{+}, magneziul reprezintă 0,1% din materia uscată a corpului și 0,036% din întreg organismul.

Pe lîngă rolul structural ce decurge din cantitățile existente în os (cca 14 g), precum și în țesuturile moi (cca 11 g), Mg joacă un rol funcțional multiplu.

Magneziul activează numeroase coenzime ce participă în metabolismele intermediare și este important pentru toate procesele metabolice. Așa se explică întîrzierea în creștere înregistrată la animale supuse carenței în Mg^{++}.

Magneziul joacă un rol în permeabilitatea membranelor (în special a celei mitocondriale) și în excitabilitatea neuromusculară, în acest sens avînd cu calciul efecte sinergice (la doze mari) sau antagonice (atunci cînd numai unul din ei crește sau scade). Efectele Ca^{++} și Mg^{++} asupra excitabilității neuromusculare sînt redate în tabelul I.18.

În afara relațiilor cu Ca^{++}, Mg^{++} mai prezintă interrelații funcționale cu K^{+} și fosforul.

Magneziul are o influență puternică asupra sistemului nervos central (rol în inducerea somnului) și periferic (deprimă placa neuromotorie, avînd un efect antispastic).

Ionii de Mg^{++} sînt necesari glicolizei anaerobe, ca și fosforilării oxidative. Ei activează fosfatazele alcaline și acide, pirofosfataza și ATP-aza, vitală pentru transferul de fosfat molecular. Sinteza celui de-al doilea mesager ciclic AMP este dependentă de adenilciclaza dependentă de Mg.

Asupra musculaturii netede, Mg^{++} scade tonusul și peristaltismul intestinal, relaxează sfincterul Oddi (golește vezica biliară), relaxează musculatura uterină și cea vasculară (efect hipotensor tranzitor). În miocard, Mg^{++} joacă rol important în inhibarea centrilor ectopici cardiaci (efect antiaritmic) și de protecție împotriva leziunilor aterosclerotice, printr-un mecanism incomplet cunoscut. Scăderea Mg și creșterea Na în apa de băut poate produce modificări în balanța electrolitică similare cu cele întîlnite în morțile subite.

Tabelul I.18

Efectele Ca^{++} și Mg^{++} asupra excitabilității neuromusculare

Ionul	Sensul modificării concentrației	Excitabilitatea neuromusculară
Ca^{++}	↑	↑
Ca^{++}	↑	—
Mg^{++}	↓	↑
Mg^{++}	↑	↓

Absorbție și eliminare. a) *Absorbția.* Cantitatea de Mg^{++} din alimente este de cca 300—400 mg/zi. Absorbția sa are loc de-a lungul întregului tract digestiv. Studiile folosind pentru urmărirea Mg^{++} ^{28}Mg indică intestinul subțire ca sediul absorbției majore a acestui cation. Numai cca 1/3 din magneziul alimentar este absorbit din intestin.

Ritmul absorbției Mg^{++} depinde în mare măsură de forma sub care se găsește în intestin. Clorura de Mg^{++} se absoarbe mai repede decît sulfatul de Mg^{++}, datorită diferenței de disociere între cele două săruri. Alte săruri organice de Mg^{++} din care cationul poate fi absorbit sînt: acetatul, gluconatul și lactatul de Mg^{++}.

S-a sugerat că o serie de ioni incluzînd K^{+}, Na^{+}, fosfatul, Ca^{++} și stronțiul, afectează absorbția Mg^{++}, la fel ca și prezența în intestin a unor substanțe care formează compuși insolubili, ca acidul fitic (asociat frecvent cu fibrele alimentare), acizii grași și excesul de fosfați. Dimpotrivă, ingestia de proteine pare să crească absorbția atît de Ca^{++}, cît și de Mg^{++}.

Se apreciază că numai o mică fracțiune din Mg^{++} disponibil în intestin este absorbit prin simpla difuziune a ionilor de Mg^{++} liberi. În cea mai mare parte, absorbția are loc printr-un proces de difuziune facilitată, implicînd un sistem ipotetic de transport. Magneziul s-ar combina reversibil cu o proteină de transport mobilă pe versantul luminal al intestinului, care traversează mucoasa și ajunge de cealaltă parte a sa.

Ritmul absorbției de Mg^{++} este influențat de numeroși factori. Cînd cantitatea totală de Mg^{++} din organism este scăzută, acest ritm pare a fi mai mare. Unii hormoni, ca aldosteronul, calcitonina, vasopresina, parathormonul și hormonul de creștere, pot influența absorbția sa din intestin. Aceasta este accelerată de prezența vit. D și este scăzută în prezența concentrațiilor mari de Ca^{++}. Un regim alcalinizant diminuează absorbția Mg^{++}, crescînd în același timp tranzitul intestinal.

Ca și pentru Ca^{++}, procentul de Mg^{++} absorbit din intestin depinde de cantitatea prezentă în lumen. La un regim cu 550 mg Mg^{++}, procentul absorbției a fost de 23%, pentru a crește la 76% cînd Mg^{++} alimentar a fost numai 22 mg/zi. În mod obișnuit, la un aport de 400 mg/zi procentul de Mg^{++} absorbit este de 35—50%.

b) *Eliminarea* magneziului este predominant urinară. Rinichiul posedă o mare elasticitate în eliminările de Mg^{++} care în condițiile de carență pot să scadă pînă la 1 mEq/zi (0,5 mMol/zi).

Din cantitatea de Mg^{++} filtrată în glomerul, cea mai mare parte este reabsorbită în tubul distal și mai puțin în cel proximal printr-un mecanism activ care funcționează paralel și în mare parte dependent de cel al reabsorbției Ca^{++}. Nu se știe dacă există și o secreție tubulară activă de Mg^{++}. Cantitatea de Mg^{++} ce apare final în urină este în mod obișnuit de 6—20 mEq/zi (3—10 mMol/zi), reprezentînd cantitatea absorbită din tubul digestiv (cca 1/3 din aport). O cantitate de cca 0,6 mMol (1,2 mEq) este eliminată în mod normal prin transpirație.

Eliminarea urinară de Mg^{++} crește prin încărcarea cu Ca^{++}. Hormonul paratiroidian (stimulat de hipomagneziemie) crește reabsorbția Mg^{++} filtrat, care poate fi aproape completă cînd ingestia de Mg^{++} este mică. Concentrația scăzută a Mg^{++} în ser crește eliberarea hormonului paratiroidian, de unde scăderea pierderilor urinare de Mg^{++} și creșterea concentrației plasmatice a Ca^{++}. Aldosteronul crește *clearance*-ul renal al Mg^{++}, paralel cu o influență similară asupra *clearance*-ului potasiului.

Ca și pentru calciu (dependent de secreția ritmică a hormonului paratiroidian), există un ritm circadian de eliminare a ionului de Mg^{++}. Homeostazia sa este reglată prin absorbția intestinală și excreția renală. În structurile intracelulare există o relație strînsă Ca-Mg presupunîndu-se (ca și pentru Na, K) existența unei pompe membranare care reglează transportul acestor ioni în direcții opuse. Hormonii tiroidieni cresc concentrația i.c. de Mg, scăzînd în același timp concentrația sa plasmatică. Hormonul paratiroidian stimulează absorbția intestinală atît a calciului, cît și a magneziului. Spre deosebire de calciu, vitamina D nu influențează în mod semnificativ absorbția intestinală de magneziu. Întrucît hiperaldosteronul se asociază cu hipomagnezemia, este probabil că aldosteronul influențează homeostazia magneziului, crescînd eliminările urinare.

Datorită interrelațiilor Ca^{++}—Mg^{++} este explicabil de ce hipomagnezemia induce o hipocalcemie rezistentă la vitamina D ce poate fi accentuată prin administrare de calciu, care deprimă însă magneziul plasmatic; hipocalcemia se corectează prin administrare de calciu.

Necesarul și sursele de magneziu. Multe săruri de Mg se găsesc dizolvate în apa mărilor, a lacurilor sărate și a izvoarelor cu apă dulce, cărora le imprimă un gust amărui. Apele mai dure conțin cantități crescute nu numai de Ca^{++}, dar și de Mg^{++}. Plantele iau Mg^{++} din pămînt sub formă de săruri, avînd un rol fundamental în sinteza clorofilei unde joacă același rol pe care Fe^{++} îl are în molecula de hemoglobină. Plantele tinere, verzi, conțin cantități mai mari de Mg^{++}. Se găsește, de asemenea în semințe sau în fructele oleaginoase.

Principalele surse de Mg^{++} sînt reprezentate de cereale, (100—200 mg/100 g produs integral, neprelucrat), legume, nuci, lapte, carne și în special viscere (ficat, creier, pancreas, rinichi, splină); produsele marine conțin pînă la 100—400 mg/100 g. Conținutul în Mg al unor alimente este redat în tabelul I.19.

Tabelul I.19

Conținutul în magneziu al unor alimente

Sub 25 mg/100 g	25—100 mg/100 g	peste 100 mg/100 g
Carne Pește Ouă Lapte, unt Legume Fructe	Scoici, crustacee Pești Urzici, fasole verde Făină albă Brînză Fructe uscate, banane	Fasole uscată Mazăre Creveți, melci Grîu boabe Nuci, alune Cacao Ciocolată

Necesarul de Mg^{++} al adultului este apreciat la 6—8 mg/kgcorp/zi, fiind mai mare (13—15 mg/kgcorp/zi) în perioada de creștere, în sarcină și alăptare (tabelul I.20).

Se apreciază că, în prezent, aportul de Mg^{++} din alimente este scăzut față de necesități, multe persoane prezentînd o carență subclinică. Cauzele sînt multiple: sărăcirea solului în Mg^{++} cu scăderea concentrației în acest element în vegetale; răspîndirea proceselor de rafinare a cerealelor tehnologice în cursul căreia 80—95% din Mg^{++} este înlăturat; pierderile culinare (30—75%) în cursul pregătirii unor alimente.

Tabelul I.20

Necesarul de magneziu pentru diferite categorii de persoane

Categoria de persoane	Necesarul de mg/zi
Nou-născut	40—70
1— 3 ani	100—150
3—12 ani	200—300
12—18 ani	350—400
Bărbați peste 18 ani	350
Femei peste 18 ani	300
Femei gravide sau care alăptează	450

În aprecierea nevoilor de Mg^{++} trebuie avut în vedere interferența sa cu alte principii nutritive: un aport crescut de glucide, necesită un aport crescut de Mg^{++}; un aport crescut de fosfor, induce o pierdere urinară de Mg^{++}, mărind nevoile; un exces de Ca^{++} în alimentație scade absorbția intestinală de Mg^{++}; consumul exagerat de alcool crește pierderile de Mg^{++}.

Tulburările metabolismului magneziului. Intervenția ionului Mg^{++} în procesele patologice a fost luată în considerație numai în ultima vreme. Întrucît determinarea cantității totale a Mg^{++} din organism este dificil de efectuat, indicatorul tulburărilor acestui cation este concentrația lui plasmatică.

Hipermagnezemiile (creșterea peste 3 mEq/l, putînd atinge 10 și chiar 15 mEq/l) se întîlnesc destul de rar, fie în cadrul unor afecțiuni (boală Addison, insuficiență renală acută, stadiul avansat al insuficienței renale cronice) sau după administrarea i.v. (sulfat de Mg) sau orală (clorură de Mg) a unei cantități prea mari din acest cation. Hipermagnezemii moderate au mai fost observate în hipotiroidism, sindrom Cushing, deshidratări importante. Manifestările clinice cuprind greață, vărsături, depresiune, scăderea reflexelor osteotendinoase profunde, care preced deprimarea respirației, obnubilarea și coma. Simptomele dispar rapid prin administrarea i.v. de Ca^{++}, ion ce antagonizează ionul Mg^{++}.

Aportul de lichide va fi crescut, în special la bolnavii deshidratați. În insuficiența renală se va recurge la dializă.

Hipomagnezemiile (scăderea concentrației plasmatice sub 1 mEq/l) se întîlnesc mai frecvent și în mult mai numeroase circumstanțe (tabelul I.21).

Manifestările clinice ale deficienței de Mg^{++} sînt proteiforme și seamănă cu cele ale hipocalcemiei, în special spasmofilie, tetanie, tremurături, hipersensibilitate acustică. Paralel se înregistrează manifestări neuropsihice de tip neuroasteniform: iritabilitate, anxietate, obsesii, cefalee, depresiune, confuzie, tulburări neurovegetative și, în cazuri grave, somnolență și comă. Uneori sindromul neuroasteniform se însoțește și de tulburări digestive, respiratorii sau cardiovasculare (tahicardie, aritmii, hipotensiune, vasodilatație). În fața unui astfel de tablou, la un bolnav

Tabelul I.21

Cauzele hipomagnezemiilor

1. *Aport scăzut*
   - — alimentație parenterală prelungită săracă în Mg^{++}
   - — alimentație dezechilibrată, săracă în Mg^{++}
   - — ciroză hepatică (complexarea Mg^{++} în intestin de către NH_4^+).
2. *Eliminare crescută*
   - — digestivă
     - — sindrom de malabsorbție (diaree, boală celiacă, sprue, fistule digestive, *by-pass* ileal)
     - — vărsături repetate.
   - — renală
     - — tratament diuretic
     - — hiperaldosteronismul primar
     - — sindromul Bartter
     - — hiperparatiroidismul
     - — hipotiroidismul
     - — acidoza tubulară renală
     - — nefrite interstițiale cu pierdere de Mg
     - — intoxicația alcoolică.
3. *Pătrunderea Mg^{++}* în celule
   - — cetoacidoză diabetică (după tratament).
4. *Hipomagnezemia idiopatică.*

spasmofilic cu calcemie normală, în mod obligatoriu trebuie cercetată și concentrația plasmatică a Mg^{++}.

În ultima vreme, s-a stabilit posibilitatea existenței unei relații între deficiența cronică de Mg^{++} și frecvența unor tulburări cardiovasculare (47). S-a putut constata că la bolnavii cu afecțiuni coronariene conținutul în Mg^{++} al miocardului este scăzut cu 5—25% față de normal, acest lucru predispunînd la tulburări de ritm cardiac, la calcifieri arteriale și la infarct. Trebuie subliniat că deficitul de Mg^{++} în aceste cazuri este specific miocardului, întrucît nu se întîlnește în țesutul muscular din alte organe sau în eritrocite. În hipomagnezemiile importante, apar și modificări electrocardiografice: *T* aplatizat, apariția undei *U*, tulburări de repolarizare ventriculară.

Efectele cardiovasculare ale carenței de Mg^{++} au fost puse în legătură cu scăderea timpului de coagulare, creșterea adezivității trombocitare și scăderea capacității de apărare împotriva substanțelor cardiotoxice. Deficiența de Mg^{++} pare a induce o retenție excesivă de Ca^{++} și Na^+, care s-ar afla la baza primelor modificări ale peretelui vascular. Datele experimentale arată că aportul de Mg^{++} în soluția de perfuzie a miocardului competiționează cu Ca^{++} pentru activitatea proceselor esențiale contracției. El are proprietatea de a inhiba centrii ectopici miocardici, este eficient în unele tahicardii paroxistice și suprimă extrasistolele apărute după digitalizare.

În ultima vreme, s-a atras atenția asupra frecvenței mai mari a retinopatiei diabetice la diabeticii prezentînd valori scăzute ale Mg^{++} plasmatic (31; 32; 38; 40).

Observațiile noastre arată că, la diabetici, paralel cu progresia dezechilibrului metabolic se înregistrează o scădere a valorilor plasmatice ale

Mg^{++}, care ajung deosebit de marcate în cetoacidoza diabetică severă (coma diabetică), putînd participa la inducerea unor tulburări de ritm ce apar la bolnavii vîrstnici în cursul tratamentului de reechilibrare hidroelectrolitică și metabolică, în care de obicei Mg^{++} plasmatic atinge cele mai mici valori.

În alcoolismul cronic, deşi magneziul seric poate fi normal, există un deficit tisular apreciabil (în special în țesutul muscular), care se pare că induce și o deficiență de fosfor, ca urmare a pierderilor urinare ale acestui element.

Hipomagnezemia idiopatică este consecința unui deficit primar în absorbția intestinală a magneziului. Este o eroare înnăscută de metabolism transmisă ca un caracter autozomal recesiv. Hipomagnezemia este extremă, în timp ce echilibrul calciului este normal.

Relația orală (medicamentoasă) a magneziului poate fi obținută cu glicerofosfatul de magneziu (6 g de sare conține 26,75 mMol Mg), acetat de magneziu, oxid sau hidroxid de magneziu și clorură de magneziu. Administrarea i.v. poate fi făcută cu o soluție de sulfat de Mg ($MgSO_4$ $7H_2O$), doza necesară pentru a corecta deplețiile obișnuite fiind situată în jur de 25 mMol.

BIBLIOGRAFIE — Apa, sodiul, potasiul, magneziul

1. **Alberti K. G. M. M., Darley J. H., Emerson P. M.** și colab. — 2,3-Diphosphoglycerate and tissue oxygenation in uncontrolled diabetes mellitus, Lancet, 1972, II, 391.
2. **Alberti K. G. M. M., Nattrass M.** — Severe diabetic ketoacidosis, Med. Clin. N. Amer., 1978, 62, 798.
3. **Beck L. H.** — Edema states and the use of diuretics, Med. Clin. N. Amer., 1981, 65, 291—297.
4. **Burn J., Gill G. V.** — Pseudohiponatraemia, Br. med. J., 1979, 2, 1 110—1 111.
5. **Cameron E. A., Singh R. B.** — Magnesium and sudden death from heart disease (Lettre), Lancet, 1979, 85.
6. **Carpenter C. C. J.** — Oral rehydration. It is a good as parenteral therapy?, N. Engl. J. Med., 1982, 306, 1 103—1 105.
7. **Cassey J. B.** — Diabetic ketoacidosis and magnesium deficiency (Lettre), Med. J. Aust., 1981, 1, 92.
8. **Cox M.** — Potassium homeostasis, Med. Clin. N. Amer., 1981, 65, 363.
9. **Corea L., Bentiroglio M., Verdecchia P.** — Plasma potassium during exercise (Lettre), Lancet, 1981, 2, 1 292.
10. **Dagget P., Deanfield J., Mass F., Reynolds D.** — Severe hypernatraemia in adults, Br. med. J., 1979, 1, 1 177—1 180.
11. * * * — Dangerous pseudohyponatraenia (Editorial), Lancet, 1980, 2, 1 121.
12. **Dryckner T., Wester P. O.** — Ventricular extrasystoles and intracellular electrolytes in hypokalemic patients before and after connection of the hypokalemia, Acta med. scand., 1978, 204, 375—379.
13. **Dyckner T., Wester P. O.** — Intracellular potassium after magnesium infusion, Br. Med. J., 1978, 1, 822.
14. **Eisen H. N., Fields B., Goldberg L. A., Karnovsky M. L., Kennedy E. P.** — Active transport of sodium and potassium ions, mechanism, function and regulation N. Engl. J. Med., 1980, 302, 777.
15. **Epstein M., Bricker N. S., Bourjoignie J. H.** — Presence of a natriuretic factor in urine of normal men undergoing water immersion, Kidney Int., 1978, 13, 152—155.

16. **Farfel Z., Iaina A., Eliahou H. E.** — Presence of insulinrenin-aldosterone-potassium interrelationship in normal subjects, disrupted in chronic hemodialysis patients, H. Clin. Endocrinol. Metab., 1978, 47, 9.

17. **Feig P. U.** — Hypernatremia and hypertonic syndromes, Med. Clin. N. Amer., 1981, **65**, 271—289.

18. **Flear C. T. G., Gill G. V., Burn J.** — Hyponatraemia: mechanisms and management, Lancet, 1981, 2, 26.

19. **Flink F. B.** — Dysphagia in magnesium deficiency, Ann. Intern. Med., 1978, **89**, 282.

20. **Forrest A. R. W., Shenkin A.** — Dangerous pseudohyponatraemia (Lettre), Lancet, 1980, 2, 1 256.

21. **Frier B. M., Steer C. R., Baird J. D., Bloomfield S.** — Misleading plasma electrolytes in diabetic children with sever hyperlipidaemia, Arch. Childh., 1980, **55**, 775.

22. **Goldberg M.** — Hyponatremia, Med. Clin. N. Amer., 1981, **65**, 251.

23. **Grossman R. A.** — Oliguria and acute renal failure, Med. Clin. N. Amer., 1981, **65**, 413—427.

24. **Horwitz D., Margolius H. S., Keiser H. R.** — Effects of dietary potassium and race on urinary excretion of kallikrein and aldosterone in man, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1978, **47**, 296—299.

25. **Houston B. D., Turner T.** — Severe electrolyte abnormalities in a pregnant patient with a jejuno-ileal by-pass, Arch. Intern. Med., 1978, **138**, 1 712.

26. **Ionescu-Tîrgoviște C., Mincu I.** — The study of potassium metabolism in terms of the gravity of ketoacidosis. Comments with reference to 1 000 cases, Rev. Roum. Méd. Endocrinol., 1976, **14**, 13—22.

27. **Ionescu-Tîrgoviște C., Ionescu C., Cheța D.** — Sodiul și hipotensiunea arterială, Med. Int. (Buc.), 1979, **31**, 207—216.

28. **Ionescu-Tîrgoviște C., Mincu I., Ionescu C., Vasilescu V.** — Relationship of sodium and potassium intake to arterial hypertension in diabetics (Abstract), Var Föda, 1979, **31** (suppl. 3), 184.

29. **Ionescu-Tîrgoviște C., Cheța D.** — Misleading hiponatraemia in hyperlipaemia states, Lancet, 1980, 1, 212.

30. **Ionescu-Tîrgoviște C., Lazăr Gh.** și colab. — Study of sodium and potassium intake in different categories of healthy subjects, Rev. Roum. Méd. Int., 1980, **18**, 219.

31. **Ionescu-Tîrgoviște C., Bruckner I., Mihalache N., Ionescu C.** — Dynamics of plasma phosphorus and magnesium values during treatment of severe diabetic ketoacidosis, Diabetologia, 1980, **19**, 285.

32. **Ionescu-Tîrgoviște C.** — Substanțele minerale în alimentație, Ed. Sport Turism, București, 1981.

33. **Jackson E. G. H., Meier D. W.** — Routine serum magnesium analysis, Ann. Intern. Med., 1968, **69**, 743.

34. **Kuntz I. D., Zipp** — Water in biological system, N. Engl. J. Med., 1977, 297, 262—265.

35. **Krakaner R., Lauritzen M.** — Diuretic therapy and hypokalemia in geriatric out-patients, Dan. med. Bull., 1978, 25, 126—129.

36. **Loewy E. L., Falls G.** — Hypokalemia and arrhythmias in myocardial infarction (Lettre), J. Amer. med. Ass., 1978, **239**, 2 113.

37. **MacGregor G. M.** — Dietary sodium and potassium intake and blood pessure, Lancet, 1983, 1, 750—754.

38. **McNair P., Christiansen C., Madsbad S., Lauritzen E.** și colab. — Hypomagnesemia, a risk factor in diabetic retinopathy, Diabetes, 1978, 27, 1 075.

39. **Massara F.** — Glucagon induced hypokalaemia in diabetes, Diabetologia, 1983, **24**, 218.

40. **Mather H. M., Laviu G. E., Nisket J. A., Hadley L. A., Oakley N. W., Polkington T. R. E.** — Diurnal profilles of plasma magnesium and blood glucose in diabetes, Diabetologia, 1982, **22**, 180—183.

41. **Mincu I., Ionescu-Tîrgoviște C.** — Echilibrul acido-bazic, Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1978.

42. **Mir M. A., Charalambour B. M., Morgan K., Evans P. J.** — Erythrocyte sodium-potassium-ATP-ase and sodium transport in obesity, N. Engl. J. Med., 1981, 305, 1 264—1 267.

43. **Santosham M., Jackson K., Bertrands R., Foster S., McBrile C., Black R.** — Oral electrolyte solutions for infantile diarrhea, N. Engl. J. Med., 1981, 305, 581.

44. **Santosham M., Daum R. S., Dillman L.** și colab. — Oral rehydration therapy of infantile diarrhea: a controlled study of wellnourished children hospitalized in the Unites States and Panama, N. Engl. J. Med., 1982, 306, 1 070.

45. **Shibata N., Marto H., Yomura Y.** — Minimum requirements dosis of potassium and the treatment of potassium deficiency in rats, XI Int. Congr. Nutriție, Rio de Janeiro, 26 aug. — 1 sept., 1978.

46. **Singer J.** — Differential diagnosis of polyuria and diabetes insipides, Med. Clin. N. Amer., 1981, 65, 304—305.

47. **Singh R. B., Singh V. P., Jha V. K.** — Magnesium and the heart, Acta Cardiol., 1976, 5, 401.

48. **Skorecki K. L., Brenner B. M.** — Body fluid homeostasis in man, Am. J. Med., 1981, 70, 77—88.

49. **Smolens P., Stein J. H.** — Pathophysiology of acute renal failure, Am. J. Med., 1981, 79, 479—482.

50. **Stewart G. W., Corrall R. J. M., Fyffe J. A., Stockdill G., Stong J. A.** — Familial pseudohyperkalaemia. A new syndrome, Lancet, 1979, 2, 175.

51. **Swandoner K. J., Goldin S. M.** — Active transport of sodium and potassium ions, N. Engl. J. Med., 1980, 302, 777.

52. **Szatalowicz V. L., Arnold P. E., Chaimovitz C., Brehet D., Berl T., Schrier R. W.** — Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremia patients with congestive heart failure, N. Engl. J. Med., 1981, 305, 263—266.

53. **Thomas T. H., Morgan D. B., Swaninathan R., Ball S. G., Lee M. R.** — Severe hyponatraemia. A study of 17 patients, Lancet, 1978, 1, 621.

54. **Thomas R. D., Silvertan N. B., Burkinshaw L., Morgan D. B.** — Potassium depletion and tissue loss in chronic heart-disorders, Lancet, 1979, 2, 9—11.

55. **Trewby P. N., Kefayan P. Y., Elkelas R. S.** — Heroin and hyperkalaemia (Lettre), Lancet, 1981, 1, 327.

56. **Walker S. H.** — Hypernatremia from oral electrolyte solutions in infantile diarrhea, N. Engl. J. Med., 1981, 304, 1 238.

57. **Wardener H. E., MacGregoir G. A.** — The natriuretic hormone and essential hypertension, Lancet, 1982, 2, 1 450—1 454.

58. **Wardener H. E., MacGregor G. A., Clarkson E. M., Alaghbaud Zaleh J., Bitensky L., Chayen J.** — Effect of sodium intake on ability of human plasma to inhibit renal Na+-K+-adenosine triphosphatase in vitro, Lancet, 1981, 1, 411.

59. **Waren S. E., Mitas J. A.** — Hypernatremia in hepatic failure, J. Amer. med. Ass., 1980, 243, 1 257.

60. **Wright F. S., Briggs J. P.** — Feed-back control of glomerular blood flow, pressure and filtration rate, Physical Rev., 1979, 59, 958—962.

CALCIUL

Cantitate totală și distribuție în organism. Calciul este cel mai abundent cation din organismul uman. Un adult de 70 kg conține peste 1,1 kg calciu (25 000—30 000 mMol). Cea mai mare parte (99%) se găsește în os. Restul se află în alte țesuturi sau în lichidele biologice (tabelul I.22).

a) *Calciul osos* conține 2 compartimente, dintre care unul cuprinde cca 1 000 g și participă foarte lent la schimburile cu celelalte sectoare; celălalt, conține cca 4 g și participă rapid la schimburile cu celelalte sec-

Tabelul I.22

Cantitatea calciului în lichidele sau țesuturile corpului

Sectorul biologic	Concentrația calciului	
	mg/100 g	mEq/l
Ser	9,0—11	5
Lichid cefalo-rahidian	4,5	5
Mușchi	70	—
Nervi	15	—
Os	1 500—3 000	—

toare. Zilnic 300—500 mg calciu din acest sector se reînnoiește în cadrul remanierii continue a mineralului osos (fig. I.47).

b) *Concentrația plasmatică a calciului.* Calcemia normală este în jur de 100 mg/l, reprezentînd 5 mEq/l sau 2,5 mMol/l. Valorile, ceva mai mari la bărbați (97±5mg/l) decît la femei (95±6 mg/l), au o ușoară tendință de a scădea cu vîrsta, ca urmare a scăderii concentrației plasmatice a albuminelor.

Calcemia este menținută constant prin intervenția celor doi hormoni reglatori principali: hormonul paratiroidian și calcitonina. Aproximativ 60% din calciul seric este ionizat, o mică fracțiune chelat sub formă de citrat, fosfat ori carbonat, iar restul este legat de proteine (80% de albumine și 20% de globuline). Importanța fracțiunii de calciu legat de proteine explică de ce calcemia este influențată de concentrația plasmatică a acestora. Hipoalbuminemia determină o calcemie scăzută, diminuînd componenta legată de proteine, fără a afecta însă fracțiunea ionizată. Dimpotrivă alcalemia crește legarea calciului de proteine, scăzînd fracțiunea ionizată, motiv pentru care pot apărea semne clinice de hipocalcemie la o concentrație normală a calciului plasmatic (1).

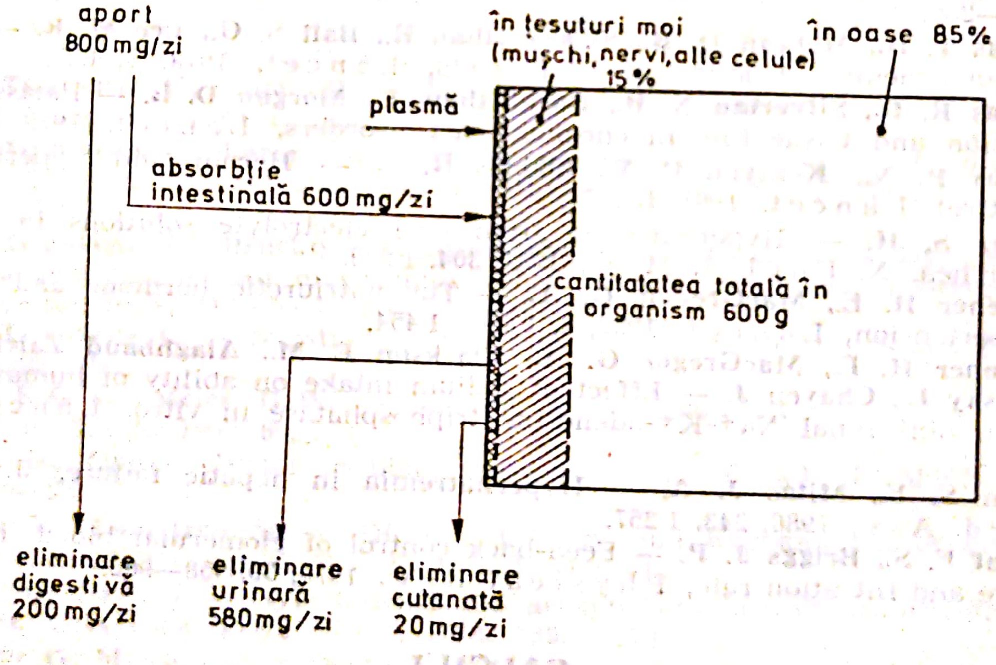

aport
800 mg/zi
în țesuturi moi
(mușchi, nervi, alte celule)
15%
în oase 85%
plasmă
absorbție
intestinală 600 mg/zi
cantitatea totală în
organism 600 g
eliminare
digestivă
200 mg/zi
eliminare
urinară
580 mg/zi
eliminare
cutanată
20 mg/zi

Fig. I.47 — Distribuția calciului în organism.

Gradul de legare a calciului de proteine și procentul calciului ionizat depinde de pH-ul mediului și de prezența altor electroliți (bicarbonați, fosfați, magneziu). Valoarea calciului ionizat este importantă pentru multe funcții, în special cele legate de excitabilitatea neuromusculară. Orice scădere substanțială a fracțiunii ionizate duce la tetanie, în timp ce creșterea sa poate duce la insuficiență cardiacă și respiratorie.

Importanța biologică a calciului este în raport cu diferența mare de concentrație a fracției ionizate din spațiul e.c. (cca 1 mMol/l) față de cea din spațiul i.c. (cca 5 mMol/l), deși calciul total în mediul intracelular este de cca 2 mMol/l. Rezultă că cea mai mare parte a calciului intracelular este legată, în special sub forma fosfatului tricalcic localizat în mitocondrii. Un sistem de transport ionic activ menține gradientul de concentrație între mitocondrii, citozol și mediul extracelular, în ciuda schimburilor permanente ce au loc între ele.

În ultimii ani, a fost descris în numeroase tipuri de celule un polipeptid liniar cu greutate moleculară între 16 500—16 700 daltoni, care are 4 *situs*-uri de legare a calciului, numit *calmodulin*. Sub această formă, calciul participă în reglarea secreției de insulină, în mecanismul contracției musculare, precum și în transportul intestinal de calciu (29).

Rolul calciului în organism. Rolul funcțional al calciului este îndeplinit de fracțiunea sa ionizată („activă") din lichidele biologice. El participă în numeroase procese fiziologice: transmisia influxului nervos; coagularea sîngelui; activitatea neuromusculară; activitatea unor enzime (adenozintrifosfataza, succinicdehidrogenaza, tripsinogenul); secreția gastrică; funcția substanței „ciment" intercelulare de care depinde permeabilitatea membranelor etc.

Întrucît hipocalcemiile provoacă o prelungire a intervalului *QT*, facilitînd apariția fibrilației atriale (prin intervenția unei bătăi ectopice precoce, în faza vulnerabilă) se consideră că acest cation posedă o activitate antiaritmică (7).

Absorbție și eliminare. a) *Absorbția.* Aportul de calciu variază mult, între 200 și 2 000 mg/zi (5—50 mMol/zi), cu o medie de 800 mg/zi (20 mMol/zi). Întrucît eliminarea digestivă este de cca 16 mMol, iar absorbția intestinală și eliminarea urinară de calciu sînt de aproximativ 4 Mol/zi, subiectul adult se află în echilibrul calcic. Deoarece eliminarea calciului este relativ stabilă (cca 4 mMol/zi) la aporturi variabile, intestinul constituie principalul organ de reglare al eliminărilor.

Calciul este absorbit în cea mai mare parte în intestinul subțire, în special în prima porțiune. Ritmul absorbției calciului în colon este de 10 ori mai mic decît cel din intestinul subțire. Eficiența acestui segment intestinal însă poate fi mare întrucît timpul de tranzit prin colon este de 20 de ori mai lung decît cel din intestinul subțire.

Calciul este absorbit din intestin împotriva unui gradient de concentrație, printr-un proces activ, consumator de energie. Acest proces este dependent de vit. D [hormonul renal $1,25(OH)_2D$] și este mai activ la subiecții ce consumă un regim sărac în calciu. Eficiența acestui proces scade cînd aportul alimentar de calciu este mare. Pentru a se dubla cantitatea de calciu absorbită, este necesară o creștere a aportului de 5 ori. Există și un transport pasiv de calciu de-a lungul gradientului de concentrație, dar care necesită prezența unei cantități mari de calciu în intestin.

Absorbția calciului din intestin este scăzută în prezența unor concentrații scăzute de fosfați, fitați și oxalați, fapt atribuit formării de săruri insolubile care scad concentrația calciului ionizat din intestin și implicit absorbția lui. Fibrele alimentare asociate cu concentrații crescute de fitați și acizi uronici (12,8 mMol acizi uronici leagă aproximativ 3,8 mMol Ca^{++}) antrenează o pierdere crescută de calciu prin fecale. Trebuie menționat totuși că la subiecții ce consumă în mod obișnuit diete bogate în cereale integrate (cu cantități mari de fibre) bilanțul calcic pare a fi echilibrat. De altfel cca 80% din acizii uronici ajunși în intestin sînt fermentați, proces în cursul căruia calciul este eliberat și pus la dispoziție pentru absorbție.

Unele date experimentale arată că proteinele (ori unii aminoacizi), acidul citric și lactoza cresc absorbția intestinală a calciului. Reglarea absorbției intestinale de calciu însă este asigurată de hormonul paratiroidian și de metabolitul hormonal al vitaminei D format în rinichi [1,25 $(OH)_2D$], care cresc absorbția intestinală a calciului cînd concentrația sa plasmatică scade.

b) *Eliminările* de calciu au loc pe 3 căi: pe cale intestinală, se pierd cca 16 mMol/zi; pe cale renală, se elimină cca 4 mMol/zi; pe cale cutanată, cantitățile pierdute sînt în mod obișnuit mici, putînd însă crește pînă la 1 g/zi. În mod normal, pe această cale se elimină 20—35 mg/zi (13).

Prin rinichi se filtrează întreaga cantitate de calciu ionizat. Din cei cca 150 litri de lichid filtrat pe zi trec în glomerulul renal 215 mMol Ca^{++}, din care aproximativ 211 mMol sînt reabsorbiți, iar cca 4 mMol sînt eliminați în urina finală. Reabsorbția calciului are loc în tubul proximal și ansa Henle, fiind legată de transportul activ de sodiu. Orice factor ce modifică absorbția de Na^{++} influențează și absorbția de Ca^{++}. În tubul distal însă, transportul de calciu este independent de transportul de sodiu, reabsorbția fiind aici dependentă de hormonul paratiroidian. Scăderea hormonului paratiroidian (care poate apărea cînd aportul de calciu din intestin crește sau cînd absorbția osoasă este exagerată) scade reabsorbția calciului în tubul distal, crescîndu-i eliminarea urinară (1; 17). Pentru un subiect de 70 kg, cu un aport de 700 mg calciu/zi, eliminările urinare sînt de 175 mg/zi. Celelalte 75% din eliminările de calciu au loc prin fecale (aproximativ 525 mg/zi). Ceva mai mult de jumătate din acesta este reprezentat de calciul neabsorbit în intestin, iar restul provine din organism prin secreție la nivelul epiteliului intestinal. Cantitatea de Ca^{++} în fecale crește în numeroase condiții: raport Ca/P mare; folosirea medicației alcaline (mediul acid favorizează absorbția prin solubilizarea sărurilor de Ca^{++}; lipsa bilei (bila are rol de solubilizare a săpunurilor de Ca^{++}); absența vitaminei D; diareea cronică; excesul de fibre alimentare în dietă etc.

Reglarea metabolismului calcic are loc paralel cu cea a fosforului (și implicit a țesutului osos), principalii factori care le influențează homeostazia fiind parathormonul, calcitonina și vit. D.

Parathormonul este singurul hormon secretat de cele 4 glande paratiroide. Precursorul său sintetizat în aceste glande este pre-parathormonul, un peptid cu 115 aminoacizi, transformat rapid într-un prohormon cu greutate moleculară de 12 000 daltoni format din 105 aminoacizi. Molecula finală (hormonul paratiroidian), formată din 84 aminoacizi, are o greutate moleculară de 9 600 daltoni. Activitatea sa biologică depinde de prezența primilor 34 aminoacizi.

Hormonul paratiroidian este secretat predominant ca hormon intact, acționînd asupra ficatului (sediul major de captare) și rinichiului, unde se desface în fragmente terminale fie cu o grupare carboxil (—COOH), fie cu o grupare amino (—NH_2). Concentrația fragmentelor *carboxiterminale* depinde de secreția lor de către glandele paratiroide sau de formarea lor în ficat și rinichi. Fragmentele *aminoterminale* produse în ficat și rinichi ar acționa asupra rinichiului, constituind în același timp principalul component ce acționează asupra oaselor (fig. I.48).

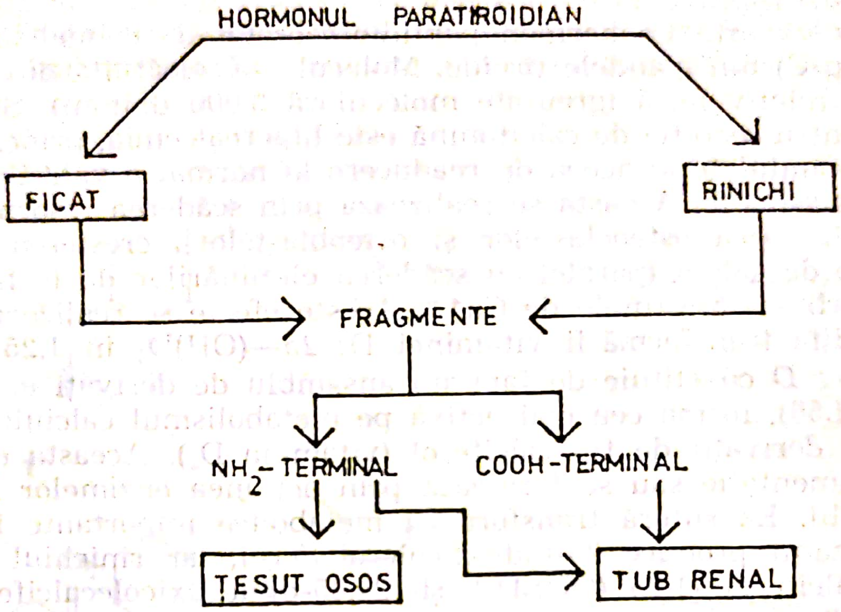

HORMONUL PARATIROIDIAN
FICAT
RINICHI
FRAGMENTE
NH2-TERMINAL
COOH-TERMINAL
TESUT OSOS
TUB RENAL

Fig. I.48 — Sediul acțiunii hormonului paratiroidian și al metaboliților săi.

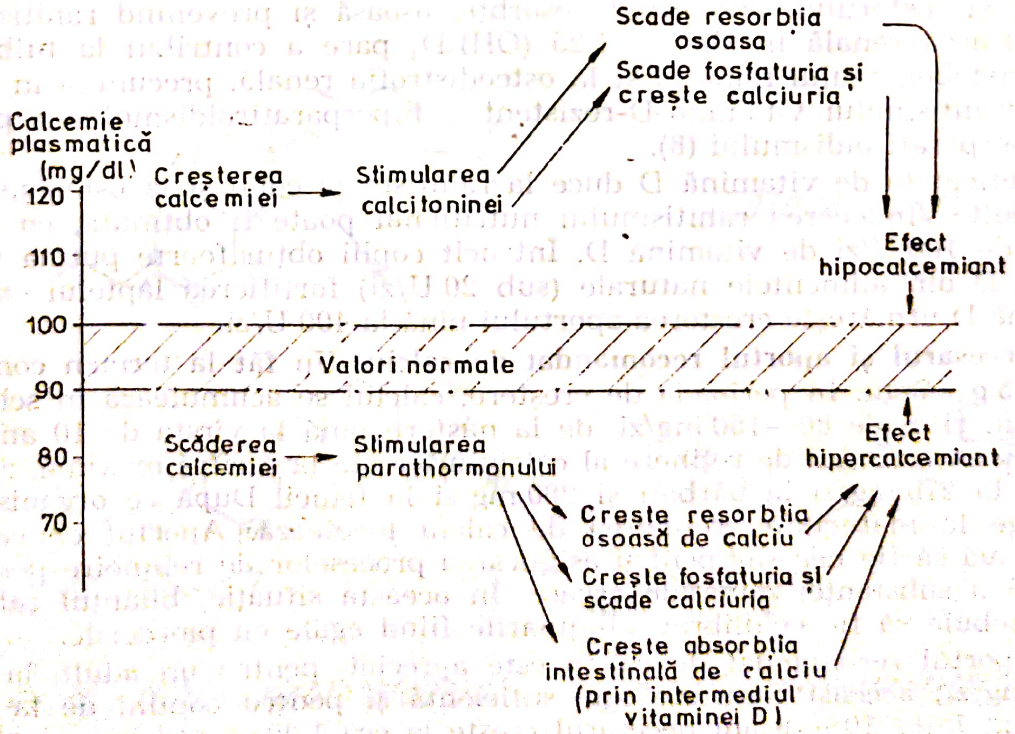

Calcemie plasmatică (mg/dl)
120
110
100
90
80
70
Creșterea calcemiei
Stimularea calcitoninei
Scade resorbția osoasă
Scade fosfaturia și crește calciuria
Efect hipocalcemiant
Valori normale
Scăderea calcemiei
Stimularea parathormonului
Crește resorbția osoasă de calciu
Crește fosfaturia și scade calciuria
Crește absorbția intestinală de calciu (prin intermediul vitaminei D)
Efect hipercalcemiant

Fig. I.49 — Reglarea hormonală a calciului.

Funcția principală a hormonului paratiroidian (mediată de stimularea ATP ciclic intracelular) este aceea de accelerare a pătrunderii intracelulare a Ca. În celulele intestinale, aceasta va crește absorbția Ca; în rinichi, va crește reabsorbția (scăzînd astfel calciuria); în os, accelerează trecerea calciului în lichidul extracelular. Toate aceste 3 efecte concură la creșterea calcemiei, atunci cînd valorile plasmatice au scăzut sub limita normală (fig. I.49).

Calcitonina este un hormon peptidic secretat de celulele parafoliculare (de tip C) din glandele tiroide. Molecula sa, alcătuită din 32 aminoacizi, este relativ mică (greutate moleculară 3 000 daltoni). Stimulul fiziologic pentru secreția de calcitonină este hipercalcemia, principala funcție a hormonului fiind aceea de readucere la normal a valorilor crescute ale Ca^{++} plasmatic. Aceasta se realizează prin scăderea resorbției osoase (inhibă activitatea osteoclastelor și osteoblastelor), creșterea eliminărilor urinare de calciu (paralel cu scăderea eliminărilor de fosfați) și scăderea absorbției intestinale de Ca^{++}. Aceste efecte se realizează indirect prin inhibiția transformării vitaminei D: 25—$(OH)D_3$ în 1,25—$(OH)_2D_3$.

Vitamina D constituie de fapt un ansamblu de derivați ai ergosterolului (fig. I.50), forma cea mai activă pe metabolismul calciului și fosforului fiind derivații de tip calciferol (vitamina D_3). Aceasta este furnizată de alimentație sau se formează prin acțiunea enzimelor intestinale asupra pielii. Ea suferă transformări metabolice importante în ficat și rinichi. Ficatul produce 25-hidroxicolecalciferol, iar rinichiul 1,25-dihidroxicolecalciferol [1,25 $(OH)_2D_3$] și 24,25-dihidroxicolecalciferol [24,25 $(OH)_2D_3$] (6).

Numeroase date experimentale susțin că 1,25 $(OH)_2D_3$ este forma hormonală activă a vitaminei D_3, responsabilă de absorbția intestinală a calciului și fosforului, accelerînd absorbția osoasă și prevenind rahitismul. Tulburarea renală în sinteza 1,25 $(OH)_2D_3$ pare a contribui la tulburările metabolismului mineral și la osteodistrofia renală, precum și în apariția rahitismului vitamino-D-rezistent, a hiperparatiroidismului și pseudohiperparatiroidismului (8).

Deficiența de vitamină D duce la rahitism la copil și la osteomalacie la adult. Vindecarea rahitismului nutrițional poate fi obținută, cu doze mici de 100 U/zi de vitamină D. Întrucît copiii obțin foarte puțină vitamină D din alimentele naturale (sub 20 U/zi) fortifierea laptelui cu vitamină D urmărește creșterea aportului pînă la 400 U/zi.

Necesarul și aportul recomandat de calciu. Un făt la termen conține cca 25 g calciu. În perioada de creștere, calciul se acumulează în schelet într-un ritm de 80—150 mg/zi, de la naștere pînă la vîrsta de 10 ani; la adolescenți, ritmul de reținere al calciului crește la o cifră maximă, apreciată la 270 mg/zi la bărbați și 200 mg/zi la femei. După ce organismul ajunge la maturitate, reținerea de calciu încetează. Aportul de calciu continuă să fie necesar pentru asigurarea proceselor de reînnoire permanentă a substanței minerale osoase. În această situație, bilanțul calciului trebuie să fie echilibrat, eliminările fiind egale cu pierderile.

Aportul recomandat de calciu este apreciat, pentru un adult, la cca 800 mg/zi; aceeași cantitate este suficientă și pentru copilul de la 1—10 ani; între 10—18 ani necesarul crește la cca 1 200 mg/zi; un aport de 1 200—1 400 mg/zi este necesar și în perioada de gestație, mai ales în ultimul trimestru de sarcină (perioadă în care are loc cea mai mare retenție de calciu în făt) și în perioada de lactație (laptele matern aduce copilului cca 250 mg calciu/zi).

Datorită unor particularități hormonale legate de vîrstă, după 50 de ani necesarul de calciu crește la cca 1 000 mg/zi.

Dintre grupele alimentare, principala sursă de calciu este reprezentată de lapte și derivatele sale care asigură 2/3 din aportul total. Întrucît o alimentație echilibrată aduce un aport adecvat de calciu, în mod obișnuit nu este necesară o suplimentare medicamentoasă cu acest ele-

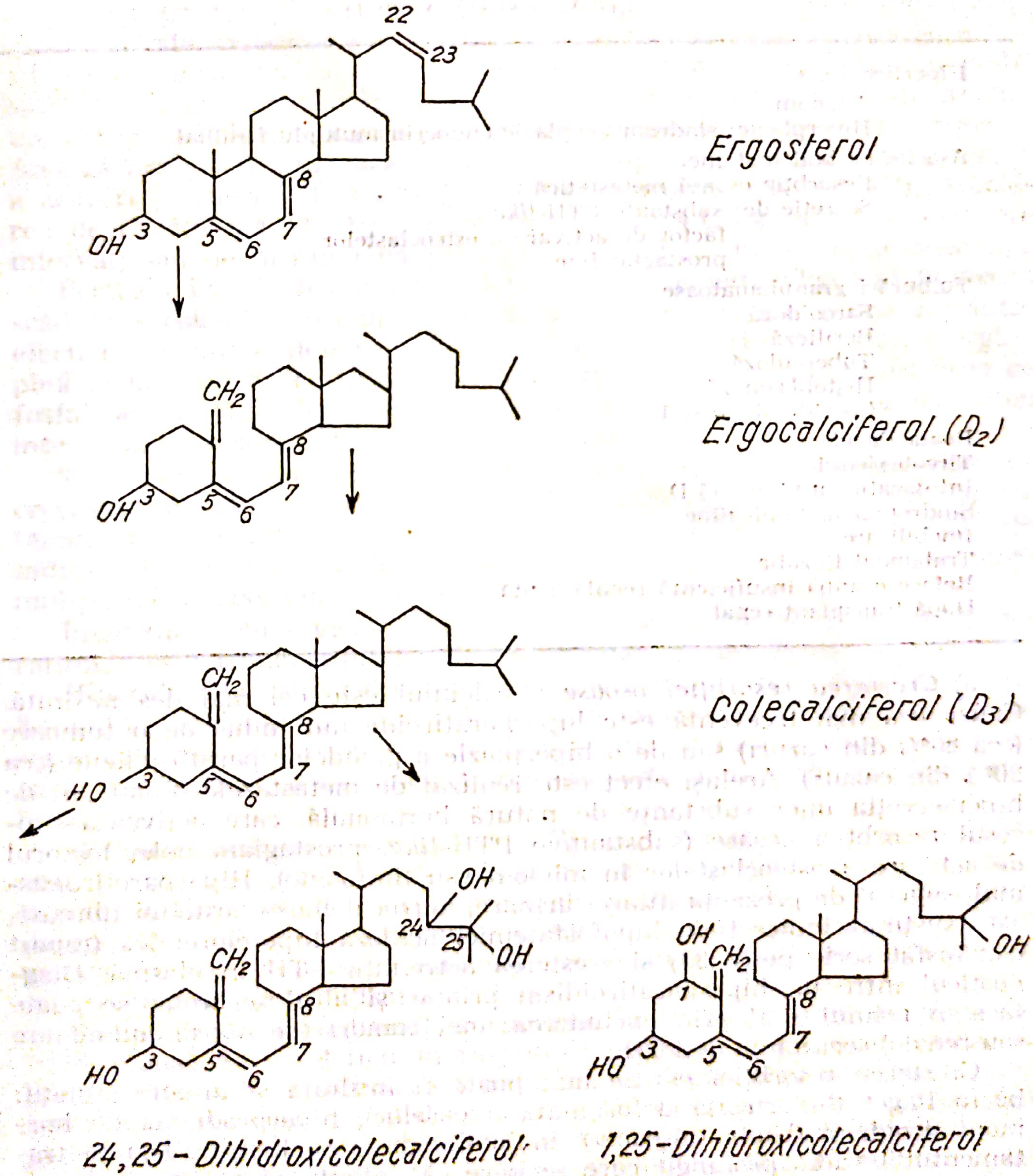

22
23
OH
3
5
6
7
8
Ergosterol
CH2
Ergocalciferol (D2)
HO
Colecalciferol (D3)
24
25
1
24,25-Dihidroxicolecalciferol
1,25-Dihidroxicolecalciferol

Fig. I.50 — Complexul de compuși din grupul vitaminei D.

ment. De altfel, o deficiență de calciu de origine alimentară este rareori întîlnită în practică. Acest lucru se datorește capacității organismului de a se adapta la un aport alimentar variabil, crescînd eficiența absorbției calciului cînd aportul este mai mic și scăzînd absorbția sa cînd aportul este mare.

Hipercalcemia. Creșterea calciului plasmatic peste 5,5 mEq/l se datorește creșterii resorbției osoase și/ori creșterii absorbției intestinale.

Tabelul 1.23

Cauzele hipercalcemiei

(după Agus și colab., 1981)

- Hipertiroidism
  - Adenom
  - Hiperplazie: sindrom neoplazic endocrin multiplu familial
- Asociat cu boli maligne
  - Resorbție osoasă metastatică
  - Secreție de: substanțe PTH-*like*
    - factor de activare a osteoclastelor
    - prostaglandine
- Tulburări granulomatoase
  - Sarcoidoză
  - Berilioză
  - Tuberculoză
  - Histoplasmoză
  - Coccidioidomicoză
- Boala Paget
- Tireotoxicoză
- Intoxicație cu vitamină D
- Sindromul lapte-alcaline
- Imobilizare
- Tratament tiazidic
- Refacere după insuficiență renală acută
- După transplant renal

a) *Creșterea resorbției osoase* a calciului este cel mai des întîlnită. Cauza cea mai frecventă este hiperparatiroidismul indus de o tumoare (cca 80% din cazuri) sau de o hiperplazie a glandelor paratiroidiene (cca 20% din cazuri). Același efect este realizat de metastazele osoase ori de hipersecreția unor substanțe de natură hormonală, care activează procesul resorbției osoase (substanțele PTH-*like*, prostaglandinele, factorul de activare a osteoclastelor în mielom sau limfoame). Hiperparatiroidismul, sugerat de prezența litiazei urinare, nefrocalcinozei, osteitei fibroase, este susținut indirect de hipofosfatemie, acidoză hipercloremică (raport clor/fosfat seric peste 33) și creșterea activității PTH în plasmă. Diagnosticul între un hiperparatiroidism primar și altul secundar se poate face în primul rînd prin excluderea unei tumori (de obicei pulmonare sau renale) secretante de PTH.

Creșterea resorbției osoase mai poate fi întîlnită și în alte situații: boala Paget (hipertrofia deformantă a oaselor), hiperproducția de hormoni tiroidieni (boala Basedow), în imobilizarea prelungită, sau în tratamentul tiazidic prelungit care se pare că potențează procesele de resorbție osoasă printr-un mecanism încă necunoscut.

În unele situații clinice, ca starea după o insuficiență renală acută sau după transplantul renal, hipercalcemia se datorește hiperparatiroidismului secundar restant și corectării rapide a hiperfosfatemiei.

b) *Creșterea absorbției intestinale* de calciu se întîlnește în sindromul lapte-alcaline, intoxicația cu vitamină D, precum și în bolile granulomatoase (sarcoidoză, berilioză, histoplasmoză etc.). În acestea din urmă, cauza pare a fi legată de hiperproducția metabolitului activ al vitaminei D, 1,25 $(OH)_2D_3$.

Hipercalcemia severă (peste 15 mg/dl) însoțită de disfuncție nervoasă, cardiovasculară și renală, reprezintă o urgență metabolică ce necesită tratament prompt. Prima măsură (cu riscul supraîncărcării cardiace la vîrstnici) este expansiunea volumului extracelular prin perfuzarea a 1—2 l ser fiziologic ori de sulfat de sodiu, care induce o inhibiție a reabsorbției tubulare proximale de sodiu și paralel de calciu. Perfuzia trebuie urmată de administrarea de 40—80 mg furosemid la 2—3 ore interval. Analiza ionogramei urinare va dicta și compoziția soluțiilor ce urmează a acoperi pierderile de electroliți (soluții glucozate, KCl, NaCl). Asocierea de calcitonină (3—4 U/kg i.v. urmată de 4 U/kg s.c. la 12—24 ore interval) sau de nitramicină (25 μg/kg) contribuie la scăderea calcemiei.

Perfuzia i.v. de fosfat (20—30 mg fosfor elementar/kgcorp) induce o scădere a calciului într-un interval de 12—16 ore, dar numără printre efectele secundare depuneri extravasculare de calciu și fosfat, mergînd pînă la necroză de corticală renală și oprire cardiacă. Administrarea de fosfat peroral (1,5—3 g/zi) scade calcemia prin reducerea atît a absorbției intestinale de calciu, cît și a resorbției osoase (23).

Tratamentul carticosteroidic este eficient în hipercalcemiile date de creșterea absorbției intestinale de calciu (sarcoidoză, intoxicația cu vitamină D și în mielomul multiplu). Administrarea orală de fosfat este indicată în hipercalcemiile din bolile maligne sau în hiperparatiroidismul primar neabordabil chirurgical.

Înlăturarea chirurgicală a unui adenom sau a unei hiperplazii de paratiroide este tratamentul de elecție în hiperparatiroidismul primar.

Hipocalcemia. Hipocalcemia (scăderea concentrației plasmatice sub 8 mg/dl) poate fi produsă de scăderea albuminelor (1 g/l albumine serice scade calcemia cu 0,8 mg/dl). În această situație însă, calciul ionizat rămîne nemodificat, astfel încît tulburarea este clinic asimptomatică (tabelul I.24).

a) *Cauze.* Scăderea secreției de PTH caracterizează hipoparatiroidismul, provocat cel mai des de înlăturarea chirurgicală a glandelor paratiroide, în tiroidectomii sau în procesele infiltrative locale. Unele cazuri (în special la copii) sînt idiopatice, posibil printr-un mecanism autoimun, asociate cu alte manifestări autoimune ca anemie pernicioasă, insuficiență suprarenală și hipotiroidism.

Pseudohipoparatiroidismul se caracterizează printr-o hiposecreție de PTH, indusă de un deficit în răspunsul periferic al țesuturilor la acest hormon. Boala se manifestă cu tulburări în dezvoltarea scheletului (nanism, scurtarea celui de al 3-lea și al 4-lea metacarpian și metatarsian) asociate cu facies lunar și obezitate (osteodistrofia ereditară Albright).

O cauză relativ frecventă de hipocalcemie asociată cu tulburări ale secreției de PTH este hipomagneziemia (sub 0,8 mEq/l). Aceasta scade

Tabelul I.24

Cauzele hipocalcemiei (după Agus și colab., 1981)

- Hipoalbuminemia
- Anomalii ale sistemului PTH
  - Hipoparatiroidismul
    - chirurgical
    - infiltrativ
    - idiopatic
  - Pseudohipoparatiroidismul
  - Hipomagnezemia
- Tulburări ale sistemului vitaminei D
  - Scăderea aportului (nutrițională)
  - Scăderea absorbției (malabsorbție)
  - Scăderea producției de $25(OH)_2D_3$ — boli hepatice
  - Scăderea metabolismului $25(OH)_2D_3$ — fenobarbital, dilantin, alcool, glutetimidă
  - Pierderi crescute de $25(OH)_2D_3$ — sindrom nefrotic, circulație enterohepatică alterată
  - Scăderea producției de $1,25(OH)_2D_3$ — boli renale, ereditare
- Înlăturarea calciului din ser
  - Hiperfosfatemie acută
  - Pancreatite acute
  - Metastaze osteoblastice

secreția de PTH și/ori acțiunea periferică a PTH. În prima situație, PTH-ul este scăzut, în a doua normal sau crescut (v. Hipomagneziemia).

Hipocalcemia poate fi secundară tulburărilor în metabolismul vitaminei D, din care menționăm: scăderea aportului alimentar; malabsorbția vitaminei D din gastrectomie, pancreatite cronice, boli intestinale, *by-pass* chirurgical; afecțiunile hepatice [prin producția inadecvată de $25\ (OH)D$ din vitamina D prezentă în intestin în cantități normale]; afecțiuni renale [prin producția inadecvată de $1,25\ (OH)_2D_3$ din $25\ (OH)D$, prima fiind forma activă a vitaminei D]; rezistența periferică a țesuturilor la acțiunea vitaminei D active; efectul toxic al unor medicamente ca fenobarbitalul și dilantinul [accelerează catabolismul metabolitului inactiv $25\ (OH)D$] sau unele anticonvulsivante (efect inhibitor pe resorbția intestinală și osoasă de calciu); hiperfosfatemia prin aport exogen crescut (la copii alimentați cu lapte de vacă) sau după administrarea de laxative, ori prin producție endogenă crescută (rabdomioliză sau în tratamentul leucemiilor acute ori a limfoamelor cu citostatice).

b) Din punct de vedere *diagnostic*, o concentrație plasmatică crescută a fosfaților sugerează un hiperparatiroidism, în timp ce o concentrație scăzută un hipoparatiroidism secundar prin deficiență de vitamină D. O valoare scăzută a PTH plasmatic indică un hipoparatiroidism, în timp ce o valoare crescută poate să exprime un pseudohipoparatiroidism ori o tulburare a vitaminei D.

c) *Tratamentul hipocalcemiei* trebuie aplicat prompt în tetania manifestă (unde există pericolul contracțiilor musculare și a spasmului laringean) sau în cea latentă. În aceste cazuri, se folosește administrarea i.v. lentă a 200—300 mg de calciu sub formă de gluconat de calciu (20—30 ml din soluția 10%) ori clorură de calciu (10 ml din soluția 10%).

Cînd se asociază și hipomagnezemie, administrarea i.v. a 1—2 g sulfat de magneziu în 15—20 min. este utilă.

În hipocalcemia cronică trebuie avute în vedere: creșterea absorbției intestinale a calciului prin suplimentarea cu 2—4 g/zi și a vitaminei D, asociată cu scăderea aportului de fosfați. Dacă hipocalcemia nu se corectează se administrează cantități mari de vitamină D sub formă de ergocalciferol (50 000—100 000 U. sau dihidrotahisterol în doză de 0,25—0,75 mg/zi). Întrucît în condițiile unui PTH scăzut calciuria rămîne mare, este indicată utilizarea paralelă de tiazidice, care scad calciuria și necesarul de vitamină D.

În cazurile de hipocalcemie asociată cu tulburări ale metabolismului vitaminei D este indicată administrarea acesteia sub formă de 1,25 $(OH)_2D$ sau 25 (OH) D (calciferol. În scăderea capacității hepatice de hidroxilare a vitaminei D în poziția 25 sau în tulburările renale însoțite de pierderea pe această cale a 25 (OH)D, suplimentarea de 5 000—10 000 U. vitamină D poate preveni atît hipocalcemia cît și osteomalacia (1).

Alte tulburări ale metabolismului calcic. *Rahitismul* este o boală a copilului caracterizată printr-o calcifiere defectuoasă a oaselor. Ea se datorează în primul rînd absorbției intestinale insuficiente a calciului datorită unei deficiențe de vitamină D. În unele cazuri, cauza tulburării constă în aportul insuficient de calciu și/sau fosfor din alimentație. Tulburarea afectează sub o formă mai mult sau mai puțin evidentă peste 30% din copii. O cauză este expunerea insuficientă la soare, care împiedică transformarea provitaminei D în vitamină D.

Osteomalacia (osteopatia decalcifiantă) este corespondentul rahitismului la adult. Ea se datorește aportului insuficient de calciu și/ori deficienței de 1,25 $(OH)_2D$ ori al altor metaboliți ai vitaminei D. Se manifestă prin „ramolirea“ oaselor. Afecțiunea este rară.

Osteoporoza este o tulburare frecventă afectînd vîrstnicii (10—18% din persoanele peste 65 ani) și mai ales femeile. Scăderea masei osoase totale se realizează fără modificarea compoziției lor chimice. Procesul debutează de obicei în deceniul al 4-lea, progresînd lent. Fără manifestări clinice în unele cazuri, de cele mai multe ori realizează un sindrom dureros cel mai ades de origine vertebrală (3; 4; 34).

Cauzele osteoporozei sînt multiple; hormonii sexoizi joacă un rol important, explicînd frecvența mai mare după menopauză sau după ovarectomie. Sedentarismul a fost de asemenea implicat, întrucît activitatea fizică constituie unul din factorii importanți în menținerea compoziției chimice a osului (28). Alți factori cuprind sarcinile multiple (fătul reține cca 400 mg calciu pe zi), alăptarea (cca 300 mg/zi) și mai ales modul de alimentație: dietele bogate în proteine (cresc eliminările urinare de calciu) și cele sărace în calciu datorită ponderei mari a alimentelor rafinate.

Nefrolitiaza calcică apare frecvent în țările industrializate. Creșterea a fost atribuită, printre altele, măririi aportului de proteine, care stimulînd producția și eliminarea de acizi, antrenează o pierdere suplimentară de calciu prin urină (16). Același efect îl are aportul excesiv de sodiu, întrucît calciuria crește cu cca 0,6 mMol la 100 mMol creștere a eliminărilor de sodiu.

FOSFORUL

Cantitate totală și distribuție în organism. Cantitatea totală din corpul uman adult este de 800 g fosfor (25 000 mMol) ori 2 400 g fosfat, reprezentînd 1% din greutatea sa. Aproximativ 88% din întreaga cantitate se găsește în schelet sub formă de fosfat de calciu și de magneziu (80% ca HPO_4^{--} și 20 ca $H_2PO_4^-$). În țesutul muscular, se găsește cca 6% din fosforul organismului, restul de 9% aflîndu-se în celelalte țesuturi sau în lichidele biologice (fig. I.51). Fiecare celulă conține fosfor sub formă de compuși anorganici (fosfați) sau organici (fosfoproteine și fosfolipide). Mulți din compușii fosforați aflați în țesuturile moi (acizii nucleici, unii intermediari ai metabolismului glucidic etc.) au un rol funcțional important pentru toate procesele biochimice. În timp ce fosfații organici intracelulari reprezintă 200—300 mg/dl, fosfatul anorganic din acest sector este de numai 3—4 mg/dl, în echilibru cu fosfatul extracelular. Distribuția fosforului în diferite țesuturi și lichide biologice este redată în tabelul I.25.

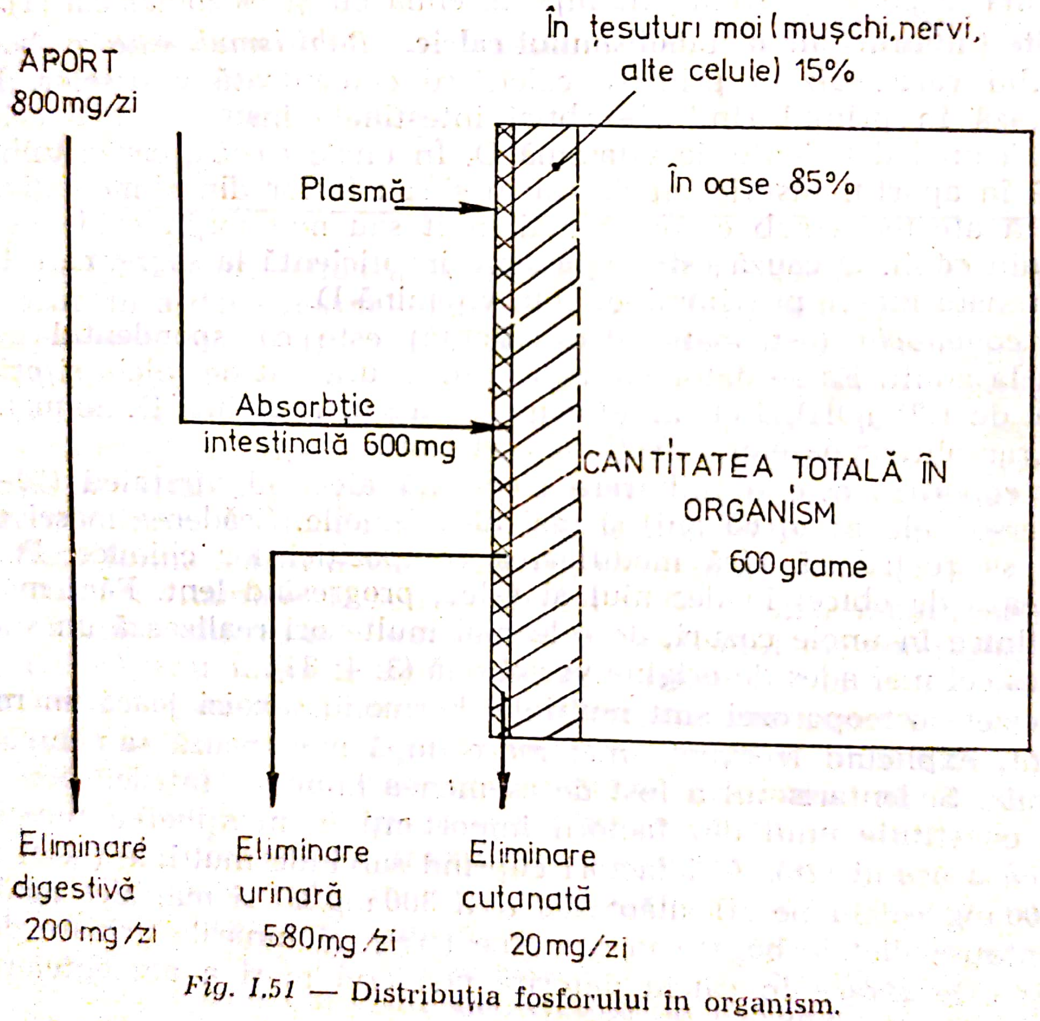

APORT
800mg/zi
În țesuturi moi (mușchi, nervi, alte celule) 15%
Plasmă
În oase 85%
Absorbție intestinală 600mg
CANTITATEA TOTALĂ ÎN ORGANISM
600 grame
Eliminare digestivă 200 mg/zi
Eliminare urinară 580mg/zi
Eliminare cutanată 20 mg/zi

Fig. I.51 — Distribuția fosforului în organism.

Deși concentrația plasmatică a fosforului este mică (cca 1,15 mEq/l), formele chimice sub care se găsește sînt numeroase (tabelul I.26). Spre deosebire de calciu, numai o mică fracțiune (12%) a fosforului plasmatic este legată de proteine.

Concentrația plasmatică a fosforului suferă variații circadiene importante. Aportul de glucide scade concentrația sa în plasmă ca urmare a unei redistribuții interne a acestui element, legată probabil de procesele de formare a glicogenului care presupune etape intermediare la care fosforul este indispensabil. Variațiile circadiene ale fosforului (care pot depăși 25 mg/l) sînt legate nu numai de redistribuția lui în organism, dar și de fluctuații de eliminare renală, dependente de ritmul circadian al hormonului paratiroidian.

Tabelul I.25

Distribuția fosforului în organism

Țesut sau lichid	mg/100 ml sau 100 g
Oase și dinți	22 000
Nervi	360
Mușchi	210
Sînge	40
Plasmă	3—4,5 sau 0,9—1,5 mEq/l

La tineri, concentrația fosforului plasmatic este mai mare (4—7 mg/dl, adică 1,3—2,3 mEq/l) decît la adulți (3—4,5 mg/dl, adică 0,9—1,5 mEq/l).

Absorbție și eliminare. a) *Absorbția.* Aportul mediu de fosfor este de 800—900 mg/zi (25—29 mMol/zi), raportul său cu calciul fiind de aproximativ 1/1. Eficiența absorbției digestive este de cca 75%, putînd să crească pînă la 90% dacă fosforul alimentar scade sub 200 mg/zi.

Fosforul este absorbit esențialmente sub formă anorganică, după degradarea compușilor organici de către fosfataza alcalină, care nu acționează decît în porțiunea a doua a duodenului.

Tabelul I.26

Formele chimice ale fosforului plasmatic

Forma chimică	Concentrația plasmatică în		Procent din total
	mg/dl	mEq/l	
$HPO_4^{=}$ liber	1,55	0,50	44
$H_2PO_4^{-}$	0,34	0,11	10
HPO_4 legat de proteine	0,43	0,14	12
$NaHPO_4$	1,02	0,33	28
$CaHPO_4$	0,12	0,04	3
$MgHPO_4$	0,10	0,03	3
Total	3,56	1,15	100

Cînd concentrația intestinală de fosfor este mare, transportul său intracelular și apoi din celula intestinală în sînge se face în special prin difuziune pasivă. Cînd concentrația intestinală este mică (sub 2 mEq/l) transportul se face activ, împotriva gradientului de concentrație. Trecerea fosforului în celula intestinală necesită prezența glucozei și a sodiului, fiind mult accelerată de concentrațiile mari de potasiu. Absorbția fosforului are loc atît în intestinul subțire, cît și colon. Ea este maximă la nivelul jejunului, crescînd cu mărirea pH-ului de la 3,3—7,9. Fosforul apare în sînge după 10 minute de la ingestie, concentrația sa atingînd maximum la 2 ore. Vitamina D stimulează absorbția fosforului în prezența calciului (la nivelul duodenului) sau a sodiului (la nivelul jejunului). Se pare că vitamina D joacă un rol important în absorbția cantităților mici de fosfor din intestin.

b) *Eliminarea.* O cantitate mică de fosfor (sub 25 mg/zi) se elimină din organism prin transpirație. Chiar dacă aportul încetează, există o eliminare digestivă de fosfat de 200—300 mg/zi. Sediul major al eliminării însă este rinichiul, pe unde se pierde cantitatea absorbită din intestin (500—600 mg/zi) (vezi fig. 1.51).

Deși cca 12% din fosforul plasmatic este legat de proteine, se presupune că în filtratul glomerular concentrația fosforului este egală cu cea măsurată în plasmă, atingînd cca 9 000 mg/zi. Reabsorbția fosforului (care depășește în mod normal 85% din cantitatea filtrată) are loc pe calea unui mecanism de transport activ saturabil, limita reabsorbției fiind numită transportul maximal (T_m). Fiind o substanță „cu prag", la o concentrație sin 29 mg/l plasmă, fosfații din urina finală dispar. Cea mai mare parte a reabsorbției are loc proximal, necesitînd prezența sodiului. *Clearance*-ul plasmatic al fosforului este de cca 13 ml/min. Transportul său maximal este scăzut prin creșterea cantității sale din alimentație, prin administrarea de vitamină D, excesul de cortizol sau de hormon paratiroidian. Acestea din urmă cresc eliminările urinare de fosfor, ca urmare a inhibiției reabsorbției tubulare proximale, paralel cu inhibiția reabsorbției sodiului, calciului și bicarbonatului. Calcitonina are un efect fosfaturic marcat, al cărui mecanism de producere este insuficient cunoscut (12).

Alți factori influențează eliminările de fosfor: vitamina D (scade fosfaturia la animalele rahitice), estrogenii (cresc eliminările, explicînd valorile plasmatice crescute după menopauză), tiroxina (hipertiroidismul crește fosfaturia), insulina (scade fosfaturia), STH, precum și aportul de calciu, potasiu, magneziu, sau fosfor (11; 24). În fine, acidoza metabolică induce o fosfaturie importantă, explicînd frecvența mare a hipofosfatemiei (11).

Rolul fosforului în organism. S-a menționat anterior că datorită cantității mari din compoziția oaselor, fosforul joacă un rol structural important. O calcifiere insuficientă a oaselor poate rezulta nu numai printr-o insuficiență de calciu, ci și de fosfor.

Rolul funcțional al fosforului este legat de prezența sa în compușii-cheie ai proceselor biochimice vitale. El este prezent în numeroși compuși proteici, glucidici și lipidici, explicînd concentrația sa intracelulară mare (aproximativ 7% din conținutul celulei este reprezentat de fosfor sub forma diferiților compuși).

Ca element fundamental în structura membranelor biologice (celulare și subcelulare), fosforul participă în transferul de substanțe ce are loc între celule și mediul extracelular.

Compușii bogați în fosfor (adenozinmono-, adenozindi- și adenozintrifosfatul), joacă un rol important în producerea, înmagazinarea și eliberarea de energie. O legătură înalt energetică (≈) din cele două prezente în molecula de ATP eliberează 8 000 Kcal, energie utilizată în scopul menținerii activităților biologice fundamentale (12).

Molecula ATP este prezentă în toate celulele organismului, oricare din activitățile vitale (contracție musculară, transferul activ de ioni, sinteza de noi produși) presupunînd intervenția sa ca donator energetic. După pierderea unui radical fosfat, ATP se transformă în ADP, iar după pierderea celui de al doilea în AMP după formula:

$$\text{ATP} \underset{+8\,000\ \text{Kcal}}{\overset{-8\,000\ \text{Kcal}}{\rightleftarrows}} \text{ADP}+\text{PO}_4 \underset{+8\,000\ \text{Kcal}}{\overset{-8\,000\ \text{Kcal}}{\rightleftarrows}} \text{AMP}+\text{PO}_4$$

Întrucît orice activitate biologică presupune consum energetic și deci ATP, refacerea acestuia din urmă trebuie să aibă loc în mod permanent. Acest lucru se realizează prin arderea glucozei și a acizilor grași (în mai mică măsură și a proteinelor), cu eliberarea treptată a energiei înmagazinată în ele. Dacă arderea unui Mol de glucoză conținînd 686 000 Kcal, ar avea loc într-o singură etapă, nu ar fi posibilă decît formarea unui singur Mol de ATP (8 000 Kcal). În acest caz efectuarea arderilor în organism ar avea o eficiență de numai 1,2%, restul energiei de 98,8% risipindu-se în sistemele biologice ale celulei sub formă de căldură neutilizabilă. Prin arderea în etape a moleculei de glucoză, numărul moleculelor ATP formate ajunge în final la 38, ceea ce reprezintă o eficiență de aproximativ 48%. Formarea majorității moleculelor ATP în cursul arderii glucozei are loc în etapa fosforilărilor oxidative.

Compuși fosforați, alții decît ATP, ADP și AMP (acizii nucleici, coenzimele, NAD, NADP, FAD etc.) joacă rol important în toate procesele biochimice producătoare sau consumatoare de energie. Sintezele proteice nu pot fi concepute fără participarea acizilor nucleici fosforați, după cum mulți compuși intermediari ai metabolismului glucozei conțin în molecula lor fosfor.

Un rol important al fosfaților este legat de participarea lor în echilibrul acidobazic al organismului. Se știe că din metabolizarea lipidelor și proteinelor ce conțin fosfor ia naștere acid fosforic, care este transportat prin lichidele biologice sub formă de fosfați predominant bibazici ($Na_2HPO_4^{=}$ sau $K_2HPO_4^{=}$). Întrucît eliminarea acestor fosfați din urină se face sub formă de săruri predominant monobazice ($NaH_2PO_4^-$ sau $KH_2PO_4^-$), rinichiul economisește cîte un Na^+ sau cîte un K^+, eliminînd în schimb cîte un H^+. Acesta este unul din mijloacele importante de combatere a tendinței la acidoză.

Necesarul și sursele de fosfor. Necesarul de fosfor, determinat la bolnavii aflați pe alimentație parenterală, se situează între 5—20mEq fosfat/1 000 Kcal administrate, ori 20—60 mEq/zi, sau 0,15—0,30 mEq/kgcorp/zi.

Sursele alimentare de fosfor sînt reprezentate în primul rînd de produsele animale: lapte (900 mg/l), brînzeturi (200—800 mg/100 g), pește (200 mg/100 g), pîine neagră (160 mg/100 g), pîine albă (87 mg/100 g) etc. Produsele vegetale conțin, în general, cantități sub 50 mg/100 g.

O dietă echilibrată conține aproximativ 800—1 000 mg fosfor/zi. Utilizarea sa este dependentă de prezența calciului, fiind optimă cînd raportul dintre ele este 1/1.

Datorită abundenței fosforului în regimurile normale și a eficienței adaptării absorbției intestinale la cantitățile scăzute din alimentație, deficiența de fosfor este rareori provocată de un raport inadecvat. Postul prelungit este urmat de depleția de fosfor, întrucît eliberarea acestuia din țesuturile catabolizate asigură o cantitate de fosfor suficientă pentru a acoperi pierderile obligatorii digestive și renale. Dimpotrivă, alimentarea cu diete selectiv deficiente în fosfați poate realiza un sindrom de carență, manifestat în primul rînd prin fosfatemie.

La om, o absorbție inadecvată de fosfor a fost observată la persoanele ce consumă cantități mari de substanțe antiacide (hidroxid de aluminiu sau de magneziu). La persoane a căror dietă se află la limita inferioară a necesarului, adăugarea de antiacide poate produce hipofosfatemie și chiar tulburări ale structurii osoase de tip osteomalacie. Principalii factori de reglare ai fosfatemiei sînt strîns legați de cei care acționează asupra metabolismului calciului. Hormonul paratiroidian, de ex., care participă în mod fundamental în reglarea calcemiei, influențează atît absorbția intestinală, cît și eliminarea urinară a fosforului, stabilind concentrația sa plasmatică. De asemenea, vitamina C influențează calciul și fosforul în același sens: crește absorbția lor intestinală, scăzînd în același timp eliminările urinare (efect hiperfosfatemiant).

Pe lîngă variațiile fiziologice ale fosforului plasmatic, există și creșteri sau scăderi patologice, cu manifestări clinice definite.

Hiperfosfatemia. a) *Cauze.* Creșterea fosforului plasmatic peste 1,5 mEq/l se întîlnește destul de rar în clinică. Este caracteristică hipoparatiroidismului (indiferent dacă este idiopatic sau postchirurgical) și se datorează creșterii pragului renal de reabsorbție a fosfaților ca rezultat al absenței efectelor hormonului paratiroidian asupra tubului renal. Creșterea pragului renal de reabsorbție a fosfaților este responsabilă în parte și de hiperfosfatemia întîlnită în acromegalie, boala Paget, tratamentul prelungit cu heparină, hipertiroidism și intoxicația cu vitamină D.

Hiperfosfatemia din insuficiența renală cronică pare a se datora în primul rînd scăderii filtratului glomerular (și inclusiv a fosforului) și numai secundar creșterii pragului renal de reabsorbție. La o dietă normală (1 000—1 200 mg/zi), cînd fosforul plasmatic este mai mare de 5 mg/dl, *clearance*-ul său va fi mai mare de 30 ml/min. Dacă scăderea acestui parametru este secundară scăderii filtratului glomerular, creatinina serică va fi mai mare de 4 mg/dl. Dacă tulburarea este dată de o creștere a reabsorbției tubulare de fosfat, se va avea în vedere existența unui hipoparatiroidism (15).

O cauză de hiperfosfatemie poate fi reprezentată de depășirea capacității renale de eliminare a fosfaților, cînd filtratul glomerular scade sub 25 ml/min. Hiperfosfatemia se mai întîlnește cînd aportul este crescut, ca de ex. după perfuzii cu fosfați sau folosirea unor cantități mari de laxative. Mai des, hiperfosfatemia poate fi provocată de distrucții tisulare masive, hipertermie, traumatisme, leucemie mieloidă acută, hepatită fulminantă etc. Tratamentul citotoxic al limfomului Burkitt se însoțește adeseori de hiperfosfatemie, hiperpotasemie, hipocalcemie și acidoză metabolică (21).

Consecința principală a hiperfosfatemiei este depunerea sărurilor de fosfat de calciu în țesuturile moi.

b) *Tratamentul* hiperfosfatemiei cronice consecutive unui deficit renal de eliminare (ca în insuficiența renală) constă în dietă săracă în fosfați și administrare de geluri de săruri de aluminiu (5—6 g/zi).

Hiperfosfatemiile acute, însoțite de hipercalcemie, reclamă administrarea de bicarbonat de sodiu, care crește eliminarea renală de fosfor, dar are dezavantajul diluării calciului deja scăzut. Acetazolamida în doză de 10 mg/kgcorp, la 3—4 ore interval, crește eliminarea renală de fosfat (15).

Hipofosfatemia (scăderea concentrației plasmatice sub 0,32 mMol/l × 0,54 mEq/l) se întîlnește la 10—15% din bolnavii spitalizați (30).

a) *Etiopatogenie*. Circumstanțele clinice în care apare hipofosfatemia sînt numeroase:

— *acidozele metabolice* (cetoacidoza diabetică, acidoza lactică), după instituirea tratamentului care facilitează trecerea fosforului în celule și utilizarea lui în circuitele metabolice. De menționat că înainte de începerea tratamentului fosforul plasmatic este crescut, în special datorită desfacerii, în condiții de acidoză, a fosforului anorganic, eliberînd fosfatul. Valorile scad rapid în cursul tratamentului, așa cum se observă în figura I.52 (11);

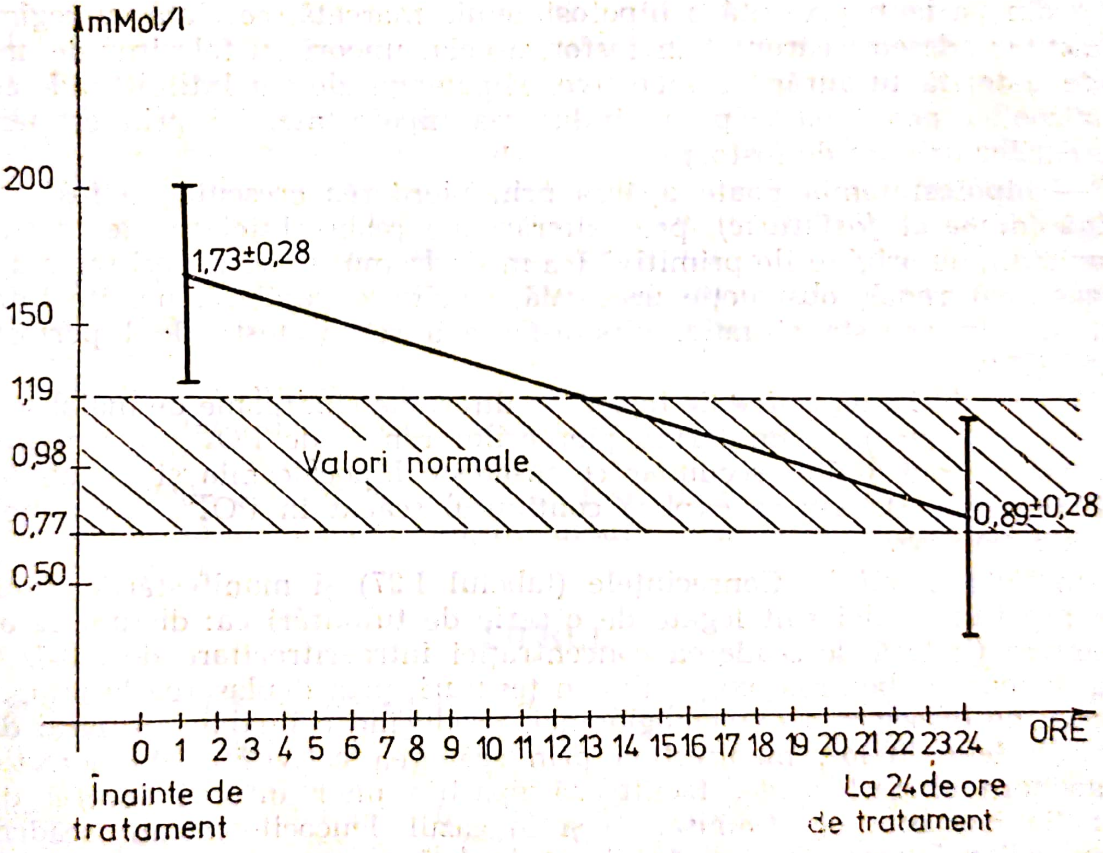


Fig. I.52 — Dinamica fosforului plasmatic în cursul tratamentului cetoacidozei diabetice severe.

— *alcaloza respiratorie* produsă de hiperventilație, scade valorile plasmatice ale fosforului, uneori sub 5 mg/l. Cum în aceste condiții fosfaturia este absentă, se poate presupune că scăderea fosfatemiei se datorează trecerii fosforului în celule. Efectul poate fi legat de scăderea pCO_2 și nu de creșterea pH-ului, întrucît alcaloza metabolică indusă de perfuzia de bicarbonat induce numai o mică scădere a fosfatemiei;

— *alimentația parenterală* și *realimentarea după denutriție*, atunci cînd nu se asigură un aport suficient de fosfor, poate induce în cîteva zile o hipofosfatemie importantă. În unele cazuri în care realimentarea s-a făcut aproape exclusiv cu glucide, bolnavii prezintă retenție hidrosalină (edeme, ascită, hidrotorax). Asemenea simptome au fost observate adeseori la prizonierii din cel de al II-lea război mondial;

— folosirea unor *antiacide* (hidroxid sau carbonat de aluminiu) ca pansamente gastrice, pot complexa fosforul în lumenul intestinal împiedicînd absorbția lui în organism. Hiperfosfatemia apare mai ales cînd aportul alimentar de fosfor este scăzut;

— *în arsurile grave*, după cîteva zile de la accident se înregistrează adeseori o hipofosfatemie importantă al cărei mecanism este însă subiect de discuție;

— în cursul unei perioade de *dezintoxicație alcoolică* mai mult de 50% din pacienți prezintă o hipofosfatemie marcată, corelată cu regimul alimentar adeseori carențat în fosfor, asociat uneori cu folosirea de antiacide datorită tulburărilor digestive. Hipomagneziemia întîlnită adeseori la alcoolici poate participa la inducerea hipofosfatemiei prin creșterea pierderilor urinare de fosfor;

— hipofosfatemia poate apărea prin pierderea crescută de fosfor în urină *(diabetul fosfaturic)*, prin alterări ale reabsorbției renale în tubii proximali, de origine fie primitivă (ca în sindromul Fanconi) ori secundară (transplant renal, obstrucție ureterală, calcifiere papilară, nefrite interstițiale). În această situație, hipofosfatemia se însoțește de hiperfosfaturie (21);

— *pierderile digestive* de fosfor (în diferitele sindroame de malabsorbție) se datoresc în primul rînd pierderilor renale de $PO_4^{\equiv}$ ca urmare a hiperparatiroidismului secundar ce însoțește hipocalcemia și malabsorbția vitaminei D. Așa se explică conținutul scăzut în $PO_4^{\equiv}$ al scaunelor acestor bolnavi.

b) *Tabloul clinic.* Consecințele (tabelul I.27) și manifestările clinice ale hipofosfatemiei sînt legate de o serie de tulburări ca: disfuncția eritrocitară (indusă de scăderea concentrației intraeritrocitare de 2,3-DPG) îngreunează eliberarea oxigenului în țesuturi, prin deplasarea la stînga a curbei de disociere a oxihemoglobinei, producînd o hipoxie tisulară; disfuncția leucocitelor, manifestată prin scăderea activității chimiotactice, fagocitare și bactericide, facilitează apariția unor infecții severe; disfuncția trombocitelor (indusă, ca și în cazul leucocitelor, de scăderea compușilor fosforați de tip ADP), poate facilita apariția unor hemoragii severe; disfuncția metabolică celulară poate explica encefalopatia metabolică observată uneori în hipofosfatemii, manifestată prin iritabilitate, anxietate, astenie musculară, dureri osoase, parestezii și amorțeli în extremități, în cazurile grave putînd apărea obnubilare și chiar comă profundă. Apariția unei acidoze metabolice poate fi explicată prin scăderea eliminării renale a ionilor H^+ în absența unor cantități suficiente de fosfați, care joacă rol de acceptori ai ionilor H^+ ($Na_2HPO_4+H^+ \rightarrow NaH_2PO_4+Na^+$). Alterarea funcțiilor hepatice, în special la alcoolici, evoluînd paralel cu scăderea fosforului plasmatic, poate fi explicată prin diminuarea intracelulară a produșilor energetici necesari menținerii activității metabolice. Hemoliza se înregistrează la valori de 0,15 mMol/l (10; 14; 24; 30).

Mecanismul biochimic celular de care depinde apariția multora din consecințele hipofosfatemiei este în mare măsură dependent de starea celulară anterioară instalării hipofosfatemiei. O deficiență intracelulară de fosfor se însoțește de o scădere a conținutlui în ATP, ADP și fosfor anorganic (P_i). În acest fel, potențialul de fosforilare (definit biochimic ca $ATP/ADP \times P_i$) este crescut, ceea ce înseamnă o capacitate scăzută a celulei de a produce energie (ATP). Orice scădere a fosforului plasmatic poate afecta brutal producția energetică a celulelor și, în consecință, viabilitatea acestora.

Tabelul 1.27

Consecințele deficienței de fosfor

1. Disfuncție leucocitară
2. Disfuncție eritrocitară
3. Disfuncție trombocitară
4. Disfuncție a sistemului nervos central
5. Insuficiență miocardică
6. Acidoză metabolică
7. Osteoliză
8. Rabdomioliză
9. Disfuncție hepatică

c) *Tratamentul* hipofosfatemiilor asimptomatice constituie o indicație relativă. Calea orală, folosind o dietă adecvată, este soluția de ales. Cînd hipofosfatemia se însoțește de semne clinice caracteristice, suplimentarea orală de 2—3 g $PO_4^{=}$/zi, împărțite în 4 prize, asociată unei diete bogată în fosfor este suficientă. Cînd calea orală nu este abordabilă (bolnavi comatoși, intoleranță gastrică) se recurge la calea i.v., administrînd aproximativ 2 mg $PO_4^{=}$ /kgcorp în 6 ore, sub controlul ionogramei sanguine.

Tratamentul fosfatic va fi utilizat ca mijloc specific de corectare a hipofosfatemiei și nu va fi folosit ca vehiculul pentru corectarea unui deficient concomitent de potasiu. Aceasta întrucît necesarul de fosfor este de obicei mult mai mic (de exemplu, 5—10 mMol $PO_4^{=}$) decît necesarul de potasiu (200—300 mMol). Folosirea fosfatului de potasiu pentru corectarea deficitului acestor doi ioni, în cursul cetoacidozei diabetice, poate fi periculoasă (11).

FIERUL

Cantitate totală și distribuție în organism. Un subiect adult conține 4—5 g Fe (50 mg Fe/kgcorp), distribuit în mai multe compartimente:

— cea mai mare parte (cca 3 g, adică 65%) se află în *hemoglobină,* moleculă fundamentală pentru transportul oxigenului din plămîn în țesuturi. Acest fier reprezintă 0,34% din greutatea moleculei de hemoglobină, astfel încît 1 000 hematii conțin 1 mg fier;

— *mioglobina,* pigmentul respirator al mușchilor care are o structură ce se aseamănă cu cea a hemoglobinei (dar de 4 ori mai mică în mușchi) conține 350 mg Fe (0,9—22 mg/g de mușchi desicat);

— *fierul enzimatic* este reprezentat de 10 mg Fe prezent în numeroase enzime ce participă la procesele de respirație celulară ca: citocromi (a, a_3, b etc.) catalaze, peroxidaze etc.;

— *fierul de rezervă* se află depozitat în ficat, splină și măduva osoasă, în cantitate de cca 1,2 g (25,30% din fierul total), sub formă de feritină (solubilă în apă) sau hemosiderină (insolubilă în apă). Feritina este un complex hidrosolubil de hidroxid feric și apoferitină, componenta proteică. Proteina se compune din 24 subunități fiecare cu o greutate moleculară de 19 000 daltoni dispuse în jurul unei structuri microcristaline. Fierul reprezintă 20% din greutatea moleculei. Pe lîngă organele de rezervă menționate, făcînd parte din sistemul reticuloendotelial, feritina se găsește de asemenea în mucoasa intestinală. Hemosiderina, compus prezent în celulele sistemului reticuloendotelial, se prezintă sub formă de granule de feritină vizibile la microscopul electronic, reprezentînd 35% din greutatea sa;

— *compartimentul de transport*, care nu conține decît 6—8 mg de Fe prezintă o mare importanță funcțională, el constituind calea prin care Fe este vehiculat de la un compartiment la altul. Forma de transport a fierului este *transferina* sau *siderofirina*, moleculă proteică cu greutate de 80 000 daltoni. Această proteină poate lega 2 atomi de Fe/moleculă de proteină, formînd un complex feroproteic. În mod obișnuit, aproape întreaga cantitate de Fe legat de transferină este preluat de măduva osoasă unde este folosit de reticulocite sau hematiile mature în vederea completării conținutului lor în hemoglobină.

Concentrația plasmatică a Fe legat de proteine este mai mare la bărbați (120—140 μg/dl) decît la femei (90—120 μg/dl). Capacitatea totală de legare a Fe este însă egală la ambele sexe: 300—360 μg/dl. Aceasta arată că numai 30—40% din capacitatea de legare a Fe în ser este utilizată pentru transport. Fierul nu se poate găsi în ser sub formă liberă ionizată decît atunci cînd este administrat în cantități ce depășesc capacitatea de fixare a transferinei.

Rolul Fe în organism. Fierul este un intermediar redox important, care are acces la două stări oxidative, fierul bivalent (Fe^{++}) și trivalent (Fe^{+++}). Schimbul rapid între aceste două stări permit fierului să acționeze ca un donator și acceptor de electroni de care depind proprietățile sale catalitice importante.

Fierul este un element prezent în numeroase enzime, majoritatea acestora participînd în procesele de respirație celulară de care depind produsele de energie.

Fe își îndeplinește rolul prin proprietatea de a fixa reversibil oxigenul. În acest fel, Fe din hemoglobină poate capta oxigenul la nivelul plămînilor, eliberîndu-l apoi în țesuturi.

Pigmenții și enzimele conținînd Fe ca fier-flavinenzimele (xantinoxidaza, aldehidoxidaza, NADH-dehidrogenaza și succinathidrogenaza), fierhemoenzimele (citocromii, catalaza, peroxidaza), dioxigenazele etc., acționează în special prin intermediul unor acceptori de hidrogen, Fe fiind elementul care permite reducerea acestor acceptori.

Citocromii și citocromoxidazele mediază transferul a cca 90% din energia produsă în fazele oxidative ale respirației celulare.

Valoarea plasmatică a Fe exprimă echilibrul existent între aportul (endogen sau exogen) și eliminarea Fe din organism. Studii privind *turnover*-ul fierului folosind ^{50}Fe, arată că zilnic sînt utilizați cca 27 mg Fe, 75% din acesta fiind folosit pentru sinteza de hemoglobină.

Aproximativ 20 mg din Fe utilizat rezultă din distrugerea hematiilor, restul fiind preluat din organele de rezervă sau din Fe absorbit din intestin.

Absorbția și eliminarea Fe. a) *Absorbția* Fe în organism are loc la nivelul intestinului subțire (duoden și jejun), cantități mai mici putînd fi absorbite și în celelalte segmente ale tubului digestiv. Mecanismul intim al absorbției Fe este insuficient cunoscut. Se știe numai că Fe este fixat activ pe marginea în perie a celulelor mucoasei vilozităților intestinale, pe *situs*-urile specifice limitate ca număr. O particularitate a absorbției Fe este aceea a caracterului limitat al acesteia, în acord cu necesitățile organismului. Dacă aportul alimentar este de 10 mg, în mod obișnuit numai 1 mg (10%) se absoarbe, restul fiind eliminat prin fecale. Limitarea absorbției intestinale este indispensabilă prevenirii creșterii patologice a cantității de Fe din organism.

Mecanismul blocării intestinale a absorbției Fe este discutabil. Factorul reglator pare a fi reprezentat de apoferitina prezentă în celulele mucoasei intestinale. Fe feros (Fe^{++}), odată ajuns în celulele mucoasei, este oxidat la Fe feric (Fe^{+++}), formă sub care este combinat cu apoferitina pentru a forma feritina. Odată apoferitina saturată cu Fe, absorbția intestinală încetează, chiar dacă cantitatea din lumen este mare. Intrarea fierului în celulele epiteliale ale mucoasei este pasivă (prin difuziune), în timp ce trecerea lui din celule către transferina plasmatică este probabil un proces activ.

Cantitatea de Fe absorbită în intestin crește în situațiile în care datorită pierderilor mari de Fe (hemoragii) sau a acumulărilor de Fe în organismul nou format (făt), necesarul este mult mai mare.

După absorbție, o parte a Fe este eliberat în plasmă, după ce în prealabil elementul traversează celula de la un pol la celălalt. Acest transport intracelular este mai mult sau mai puțin rapid, în funcție de nevoile în Fe ale organismului și de gradul de saturare a transferinei.

O altă parte a Fe este stocată în celule sub formă de feritină. Ea poate fi utilizată ulterior sau poate fi eliminată din organism prin descuamarea celulelor în lumenul intestinal.

Factorii ce modifică (în sens reglator) absorbția de Fe sînt multipli: cantitatea și tipul de Fe prezent în intestin (cu cît cantitățile de Fe sînt mai mari, cu atît procentul absorbit este mai mic); prezența acidității gastrice (care mediază transformarea Fe trivalent din alimente în Fe bivalent absorbabil); secreția pancreatică; nevoile organismului; structura alimentației: zaharoza, sorbitolul, cisteina, acizii ascorbic și succinic, mucoproteinele tind a stabiliza fierul în forme solubile facilitînd absorbția. Fitații, fosfații, carbonații, oxalații, bicarbonatul formează complexe relativ insolubile, scăzînd absorbția fierului.

b) Principala *cale de eliminare* a Fe din organism este calea digestivă. Dacă aportul este de 10 mg, iar absorbția de 1 mg, 9 mg se vor elimina prin fecale.

Celelalte căi (pielea, rinichiul) participă în mai mică măsură la eliminarea Fe. Incapacitatea rinichiului de a elimina Fe este dată de prezența Fe în plasmă legat de proteine, complexul proteinic nefiind filtrabil prin glomeruli. Dacă apare proteinuria, cantitățile de Fe pierdute prin urină pot fi importante.

O cale fiziologică suplimentară de pierdere a Fe din organism este sîngele menstrual la femeie. Fe depozitat în făt sau cel necesar nou-născutului provine de la mamă.

În condiții patologice (hemoragii), pierderile de Fe sînt proporționale cu cantitățile de sînge pierdute.

Necesarul și sursele de Fe. Necesarul de Fe în dietă variază în raport cu vîrsta, sexul și unele stări fiziologice. În perioada de creștere, în cursul sarcinii sau lactației, cînd cererile pentru formarea de hemoglobină sînt crescute, necesarul de Fe în dietă este de asemenea mai mare. Întrucît în mod obișnuit pierderile de Fe ale adultului sînt de 1 mg la bărbat și 2 mg la femeie (mai mare datorită pierderilor menstruale, apreciate lunar la 16—32 mg Fe), o dietă echilibrată asigură cantitățile necesare organismului. Fac excepție cazurile în care există pierderi suplimentare prin hemoragii sau o absorbție neadecvată datorită unor afecțiuni gastrointestinale.

Aportul de Fe recomandat în raport cu vîrsta este următorul: 0—1 an: 1 mg/kgcorp; 1—3 ani: 8 mg; 3—6 ani: 10 mg; 6—9 ani: 12 mg; 9—18 ani: 15 mg; peste 18 ani — bărbați: 10 mg; 18—55 ani — femei: 15 mg; peste 55 ani — femei: 10 mg; femei însărcinate (trim. II—III) sau alăptînd: 15 mg.

Cantitățile de Fe din alimente sînt variabile: ficat: 10—15 mg/100 g; carne: 2,5 mg/100 g; ou integral: 3 mg/100 g; gălbenuș: 7 mg/100 g; fructele uscate: între 3 și 6 mg/100 g; pătrunjel rădăcină: 6 mg/100 g; spanac, urzici: 2,5 mg/100 g; salată verde, varză roșie: 2 mg/100 g; mazăre, ridichi de lună: 2 mg/100 g; varză albă; 1,5 mg/100 g; morcov, conopidă: 1 mg/100 g; ciuperci: 4,5 mg/100 g.

Fierul prezent în cereale, legume și leguminoase (cu excepția soiei) nu este absorbit în proporție mai mare de 10%. Pentru alte alimente, absorbția fierului este mai bună: 30% pentru carne, 20% pentru soia și 50% pentru pește. Vitamina C, grupările sulfhidrilice (din unii aminoacizi) și alte substanțe reducătoare, facilitează absorbția Fe în intestin.

Regimurile mixte, echilibrate, conțin cca 10—15 mg Fe. Cantitatea este suficientă pentru adulți; pentru adolescenți, femeia însărcinată sau în perioadă de lactație, este necesară suplimentarea exogenă cu Fe.

Tulburările metabolismului fierului, care pot duce la creșterea sau, dimpotrivă, la scăderea cantității totale a fierului din organism, pot evolua cu hipersideremie sau cu hiposideremie.

Stările hipersideremice se realizează prin creșterea aportului de fier, eliberarea lui din depozite sau în imposibilitatea încorporării lui în hemoglobină.

Supraîncărcarea cu fier o perioadă de timp mai îndelungată poate duce la hipersideremie fără o alterare a depozitelor tisulare. Cînd concomitent se produc leziuni prin depuneri tisulare de fier (hepatomegalie, diabet, insuficiență cardiacă, deficiențe endocrine, pigmentație cutanată etc.) vorbim de *hemocromatoză*. Hemocromatoza primară este provocată de un defect genetic în absorbția intestinală de fier, care este mult crescută. Hemocromatoza trebuie diferențiată de *hemosideroză,* definită prin creșterea sideremiei plasmatice fără o alterare a depozitelor tisulare.

a) *Aportul crescut* de fier se întîlnește în mai multe circumstanțe. Intoxicația acută cu fier poate apărea la copii, după ingestia unor cantități mari de sulfat feros. Concentrația plasmatică poate depăși 50—60 mg/l. Un tratament marțial de lungă durată la persoane necarențate în fier poate duce la hemosideroză sau chiar la hemocromatoză. În populația africană Bantu, 40—60% din adulți suferă de hemosideroză și 2—3% de hemocromatoză. Aportul crescut de fier a fost atribuit în aceste cazuri folosirii inadecvate a recipientelor de fabricare a alcoolului.

Hemosideroza poate să apară și după transfuzii repetate de sînge, întrucît fiecare litru conține 400—500 mg Fe. Cînd sideremia este crescută, transferina este aproape complet saturată.

b) *Eliberarea fierului din țesuturi* se întîlnește în unele afecțiuni cu frecvență mare. În unele ciroze hepatice (în special cele alcoolice, prin consum excesiv de vin, care induce o absorbție intestinală crescută a fierului), sideremia este crescută (în jur de 2 mg/dl), iar gradul de saturare al transferinei crescut (cca 70%). Pot apărea depozite hemosiderinice în ficat, glandele suprarenale, dar în cantități mai mici decît în hemocromatoză.

Citoliza hepatică (hepatita virală, intoxicația cu tetraclorură de carbon etc.) se însoțește de creșterea sideremiei la valori ce pot depăși 5—20 mg/l, ca urmare a eliberării fierului din depozitele hepatice.

În anemiile hemolitice, leucemiile acute, hipertiroidism, sideremia poate fi crescută tranzitor, ca urmare a eliberării fierului prin distrucția exagerată a hematiilor.

c) *Scăderea capacității de încorporare* a fierului în hematii se întîlnește în anemiile sideroplastice de tip macrocitar, ca urmare a tulburărilor în sinteza hemului; în anemiile megaloblastice prin carență de vitamină B_{12}, acid folic sau piridoxină, ca urmare a distrucției premature a precursorilor eritrocitelor la nivelul măduvei; în porfiria cutanată ca o consecință a tulburării metabolismului porfirinelor, precum și în unele afecțiuni mai rare ca intoxicația cu plumb, talasemie, eritromieloza acută, mielofibroza, pancitopenia și altele. În aceste cazuri, sideremia reprezintă în jur de 2—3 mg/l, în timp ce saturarea transferinei se situează între 50—90%.

Stările hiposideremice. Scăderea concentrației plasmatice a fierului evoluează de regulă în contextul unei deficiențe de fier, ca urmare a intervenției unuia din următorii factori: aport alimentar inadecvat, malabsorbție, pierderi sanguine ori sarcini repetate.

a) *Carențele alimentare de fier* nu se instalează de obicei decît atunci cînd se asociază și un necesar crescut (de exemplu în cursul sarcinii sau în perioada de creștere) sau pierderi suplimentare digestive (sindrom de malabsorbție, mucoviscidoză, gastrectomii etc.). În unele regiuni ale lumii, considerente religioase sau obiceiuri alimentare greșite pot limita aportul de alimente bogate în fier. În țările dezvoltate, un aport insuficient se poate înregistra la vîrstnici (dantură deficitară, restricții financiare) sau chiar la adulți, atunci cînd alimentația se bazează în mod excesiv pe produsele rafinate sărăcite în acest element.

b) *Anemia feriprivă,* cea mai frecventă dintre anemii, apare prin dezechilibrul între aportul de fier (prea mic) și pierderile realizate de regulă prin sîngerări repetate. Resorbția intestinală de fier crește paralel cu creșterea concentrației transferinei serice. Sideremia scade numai cînd rezervele de fier sînt epuizate, moment în care este afectată și eritropoieza. Fierul seric scade la 0,5—0,6 mg/l, iar saturația transferinei este sub 20%.

c) *Infecțiile, bolile inflamatorii, unele afecțiuni maligne* se însoțesc de o scădere a sideremiei asociată cu o tendință de creștere a depozitelor medulare de fier (prin blocarea utilizării).

d) *Pierderile sanguine.* După extragerea unei cantități importante de sînge (0,5—1 l), există o fază de hipersideremie urmată apoi de hiposideremie ușoară. În pierderi sanguine marcate (prin metroragii repetate), sideremia poate atinge valori pînă la 0,1 mg/l, saturația transferinei fiind sub 2%.

e) *Alte cauze de hiposideremie* pot fi: pierderile urinare de fier (după hemoliză intravasculară, de exemplu), infestările parazitare din unele țări tropicale, sindromul Goodpasture (hemosideroză pulmonară, glomerulonefrită și sideremie scăzută), în Kwashiorkor, scorbut, boala Wilson, unele afecțiuni maligne, linfogranulomatoza, leucemia cronică, mielomul multiplu, poliglobulia esențială, nefropatiile cronice, infarctul miocardic etc.

OLIGOELEMENTELE

Definiție și clasificare. Progresele tehnice înregistrate în ultimele 3 decenii aplicate la metabolismul mineral (spectroscopie, spectrometrie cu absorbție atomică, colorimetrie, folosirea izotopilor radioactivi și flamfotometria) au făcut posibil studiul rolului biologic al unor elemente care în organism se află în cantități mici (sub 0,005% din greutatea corpului).

Distincția între macrominerale și microminerale sau oligoelemente (denumite uneori și elemente catalitice sau vitamine minerale) este în mare măsură arbitrară. Singura distincție mai consistentă este aceea că elementele din cea de a doua categorie au o semnificație structurală minimă, rolul lor fiind mai mult funcțional.

Studiile efectuate în ultimii ani au permis împărțirea oligoelementelor în 3 categorii, în raport cu caracterul lor esențial sau neesențial pentru organism. Se cunosc astfel microelementele esențiale și cele neesențiale (zise de contaminare, apărînd numai la populațiile din unele zone geografice sau ca urmare a unor obiceiuri alimentare). Între ele s-a interpus o categorie de elemente pentru care esențialitatea nu a fost încă stabilită, în ciuda unor dovezi privind participarea lor în anumite procese biologice (tabelul I.28).

Tabelul I.28

Clasificarea oligoelementelor

1. Microelemente *esențiale:* fier, zinc, seleniu, mangan, cupru, iod, molibden, cobalt, crom, fluor.
2. Microelemente *probabil esențiale:* vanadiu, bariu, arsenic, brom, stronțiu, cadmiu, nichel, staniu.
3. Microelemente *neesențiale:* (de contaminare sau anormale): aur, argint, aluminiu, bismut, galiu, plumb etc.

Microelementele *esențiale* sînt în prezent bine stabilite, cunoscîndu-se rolul lor în procesele biologice. Esențialitatea lor a fost dovedită experimental, prin metode asemănătoare cu cele folosite în studiul vitaminelor. Excluderea lor din alimentație se însoțește de apariția unor tulburări specifice, care sînt reversibile prin adăugarea oligoelementului respectiv. De cele mai multe ori, aceste oligoelemente sînt componente ale unor sisteme enzimatice importante.

Cea de a doua categorie (*oligoelementele probabil esențiale*) este diferit apreciată ca număr de autori. Există date care indică participarea multora dintre ele în diferite procese fiziologice de origine enzimatică sau neenzimatică. Necesarul lor pentru organism însă, nu a putut fi încă stabilit.

Cea de a treia categorie (*oligoelemente neesențiale*) sînt cele care pînă în prezent nu s-au dovedit a fi indispensabile organismelor animale. Prezența lor în organism se datorează în mare parte contaminării industriale a aerului, apei și pămîntului sau este urmare a exploziilor atomice.

Funcțiile generale. Rolul esențial al oligoelementelor este legat de participarea lor în structura enzimelor (al căror număr depășește 1 800) sau a unor hormoni. Metaloenzimele constituie o clasă importantă de enzime în care metalul este conexat de partea proteică prin legături coordinative. „Centrul activ“ al enzimei, reprezentat de metal, poate fi situat în interiorul moleculei (de exemplu zincul în alcooldehidrogenază), într-o porțiune invaginată a proteinei (de exemplu fierul în catalază) sau la suprafață (12; 31).

Exemple de metaloenzime sînt redate în tabelul I.29.

Tabelul I.29

Principalele metaloenzime din organismele animale

Fier	: hemoglobină, mioglobină, citocromoxidază, catalază, peroxidază, succindehidrogenază
Zinc	: alcooldehidrogenază, glutamicdehidrogenază, anhidrază carbonică, fosfatază alcalină
Cupru	: butiril-CoA-dehidrogenază, tiroxinază, citocromoxidază
Mangan	: piruvatcarboxilază, dehidrogenaza acidului izocitric, decarboxilaza acidului oxalacetic, arginază, dipeptidază
Cobalt	: cobalamina (coenzima vitaminei B_{12})
Seleniu	: glutationperoxidază, citocromul muscular
Molibden	: xantinoxidază, aldehidoxidază

Unele metale intră în structura hormonilor sau mediază acțiunea acestora. Zincul face parte din molecula insulinei, în timp ce cromul pare a participa în realizarea legăturii insulină-receptor, motiv pentru care a mai fost numit „factorul de toleranță la glucoză“. Iodul intră în structura hormonilor tiroidieni al căror rol în metabolismul energetic este fundamental. Este posibil ca și alte oligoelemente să prezinte interacțiuni cu activitatea unor hormoni sau unor enzime, dar datele existente pînă în prezent sînt încă fragmentare. În orice caz, se știe că ele participă în sinteza acizilor nucleici și a proteinelor, sînt implicate în procese importante, ca multiplicarea celulară, activitatea nervoasă, contracția musculară etc. Conținutul corpului, necesarul și aportul zilnic al diferitelor oligoelemente este redat în tabelul I.30.

Tabelul I.30

Conținutul corpului, necesarul și aportul zilnic al diferitelor oligoelemente

Elementul	Cantitatea totală în corp (mg)	Necesarul zilnic (mg/zi)	Aportul alimentar (mg/zi)	Cantitatea absorbită din dietă (%)
Si	18 000	3	20	1
Fe	4 200	10	13	7
F	2 600	1	0,3	85
Zn	2 300	3	13	30
Cu	75	2	5	35
V	25	0,003	2	5
I	20	0,2	0,2	100
Se	20	?	0,1	60
Sn	17	3	3	1
Ni	10	0,02	0,4	5
Mn	15	2,5	4	3
Mo	9	0,1	0,2	50
Cr	6	0,2	0,1	10
Co	1,5	0,0004	0,3	80

Deficitele de oligoelemente. Cele mai multe date privind rolul oligoelementelor au fost furnizate de experimente pe animal, în care s-au creat deficite specifice pentru un anumit oligoelement. Tulburările realizate sînt în general polimorfe, cuprinzînd întîrzieri în creștere și dezvoltare, modificări osoase, cutanate, scăderi ale rezistenței la infecții, suprimarea capacității de reproducere etc. (2; 25; 26; 32).

La om, stările de deficit definit în oligominerale au fost descrise pentru cîteva dintre ele, și anume: fier, iod, cupru, cobalt și zinc. Un aport insuficient și o carență în alte oligoelemente (crom, cadmiu) au fost implicate în geneza hipertensiunii arteriale, a diabetului zaharat, a dislipidemiilor și aterogenezei.

Apariția stărilor de deficit de oligoelemente în epoca modernă pare, la prima vedere, paradoxală. Cîțiva factori însă au contribuit în mod substanțial la un aport scăzut în aceste elemente minerale. În primul rînd, trebuie menționată creșterea marcată a consumului de produse rafinate, în care cea mai mare parte din macro- și microelemente sînt înlăturate (tabelul I.31). Al doilea factor este centralizarea consumului de apă potabilă, care uneori nu ține seamă de prezența unor concentrații suficiente în oligoelemente. În fine, procesul de pregătire culinară a alimentelor se însoțește de obicei de pierderea aproximativ a 2/3 din conținutul în oligoelemente a unor alimente (tabelul I.32).

O sursă importantă de oligoelemente o reprezintă plantele, care le iau din sol printr-un proces fizic de absorbție. Cu cît solul este mai bogat într-un microelement cu atît și conținutul său în plante este mai mare. În natură, există un continuu circuit al mineralelor: sol→plante→animale→sol. Animalele iau microminerale fie direct de la vegetale, fie indirect prin consum de produse animale (carnivorele și omnivorele).

Tabelul I.31

Pierderile în procente ale unor minerale în procesul de rafinare al unor produse*

Alimentul	Mg	Cr	Mn	Co	Cu	Zn	Mo	Fe	Se
Făină	80	87	88	50	63	75	48	76	
Orez	83	75	27	38	25	50			
Zahăr	99	90	89	88	80	98			75
Ulei	99					75			
Unt	94					50			

* Date bazate pe lucrările „The trace elements and man", Schroeder H. A. (1975) și Masironi R. și colab., în *Sci. total environ.*, 1977, 7, 27.

Tabelul I.32

Procentul pierderilor de oligoelemente din vegetale după pregătirea culinară*

	Co	Mn	Cu	Mg	Cr
Cartofi	71	96	26	38	
Morcovi	94	40		42	
Andive	60	50	38	61	
Spanac	60	75			
Fasole boabe		45	22		
Fasole verde			87		40
Pere			37		
Conopidă			93		
Pierdere medie %	86	70	66	67	40

* Tabel bazat pe datele lui Schlettwein-Gsele, în D. and Mommsen-Straub S., „Spurenelemente in Lebensmitteln", Bern, Hans Huber, 1973.

O alimentație echilibrată, în care procentul de produse vegetale naturale (nerafinate) folosite în special în stare proaspătă este important, asigură un aport optim pentru toate micromineralele. Excepții se întîlnesc în prima copilărie și la femeia gravidă sau care alăptează, la care de multe ori este nevoie de o suplimentare.

Informații utile privind deficitul de aport pentru oligoelemente au fost furnizate de cazurile (din ce în ce mai numeroase) aflate pe alimentația parenterală (intravenoasă) prelungită (luni și chiar ani). Folosirea unor soluții sărace în oligoelemente permite epuizarea depozitelor tisulare și producerea stărilor de deficiență, semnalate în special pentru Cu, Zn și Cr.

Analiza stărilor de deficiență microminerală arată că acest aport apare *primar* cînd se datorează unui conținut scăzut al acestor substanțe în alimente; deficiențele *secundare* se referă la situația în care prezența microminералelor în alimente este optimă, dar absorbția este scăzută ca urmare a intervenției unor factori competitivi sau antagoniști.

Toxicitatea micromineralelor. Ca și pentru alte substanțe nutritive, creșterea aportului de oligoelemente peste un anumit prag duce la apariția unor tulburări care atestă potențialul lor toxic. Multe din efectele toxice sînt evidențiate la nivelul etapelor biochimice prin care ele își exercită funcțiile normale. Astfel, ele pot produce inhibiție enzimatică, inhibiția producției energetice (fosforilare oxidativă), modificarea permeabilității de membrană, tulburarea sintezelor proteice și a structurii acizilor nucleici.

Făcînd abstracție de intoxicațiile acute cu unele microminerale (Pb, Zn, Fe etc.), care creează aspecte clinice bine definite, de un interes tot mai mare apare excesul unor oligoelemente realizat prin expuneri prelungite la concentrații subtoxice. Pentru acest motiv, se opiniază în prezent pentru prudență în „îmbogățirea" unor alimente sau a apei potabile cu cantități mari de oligoelemente, care ar putea avea un efect negativ asupra unor procese ca cel al aterogenezei sau carcinogenezei.

În cele ce urmează vor fi trecute în revistă principalele date privind metabolismul și funcția oligomineralelor pentru care există informații ce afirmă caracterul lor esențial pentru organismul uman.

IODUL

Cantitatea de iod în organismul uman adult este de cca 20—50 mg. Concentrația cea mai mare se găsește în tiroidă (1 mg/100 g), rinichi (0,4 mg/100 g) și ficat (0,12 mg/100 g).

Iodul este un microelement esențial datorită rolului său fundamental în structura hormonilor tiroidieni. În deficiențele prelungite de iod, glanda tiroidă încearcă să-i compenseze lipsa prin creșterea activității secretorii și hipertrofia glandei, așa-zisa gușă endemică.

Sursele de iod sînt reprezentate de alimente și apă. Întrucît unele soluri sînt sărace în iod, vegetalele care cresc în aceste zone au un conținut scăzut în acest microelement. Alimentele de origine marină sînt surse bogate în iod. În numeroase țări, aportul optim este asigurat prin îmbogățirea sării de bucătărie cu iod. Această măsură a coincis cu scăderea marcată a gușei în regiunile gușogene.

Absorbția iodului are loc în intestinul subțire. Din cantitatea ingerată, 1/3 este reținută de tiroidă, iar restul este eliminată prin urină.

Necesarul de iod al adultului este de cca 100 μg/zi, cantitate de cîteva ori mai mică decît aportul obișnuit în condițiile folosirii sării îmbogățite cu iod. Un necesar crescut de iod se înregistrează la copii în perioada de creștere, la femeie în cursul sarcinii și alăptării (150 μg/zi).

FLUORUL

Cea mai mare parte a fluorului se găsește în organismele animale în smalțul dinților, dentină și oase. Efectul particular al fluorului este evident în prima copilărie, în perioada dezvoltării dentiției. Efectul protector împotriva cariilor se înregistrează și la adulți. Un aport adecvat de fluor pare că participă la prevenirea osteopatiei vîrstnicilor.

Fluorul sub formă de fluorură se găsește prezent în cantități mici în sol, apă, plante și animale, iar în dietele obișnuite se află în cantități suficiente. Principala sursă totuși este reprezentată de apa potabilă. Dacă aceasta conține mai puțin de 1 ppmol (o parte per milion), este necesară fluorinizarea apei. Un astfel de adaos de fluor la apă s-a dovedit capabil să reducă incidența cariilor dentare cu 60—70%.

Ceaiul și sardinele (consumate cu oase) sînt surse bune de fluor. Un aport de 1—2 g/zi (adus prin apa naturală sau fluorinată artificial) este considerat ca adecvat.

Un aport excesiv de fluor în copilărie are un efect toxic determinînd așa-zisa fluorură endemică (pătarea smalțului dentar, coroziunea și sfărîmarea dinților). Un alt efect al excesului de fluor este creșterea densității osoase, calcificarea inserțiilor musculare și exostoza. Asemenea fenomene s-au înregistrat în regiunile în care concentrația fluorului în apă a fost mai mare de 20 ppmol.

CUPRUL

Cantitatea totală a cuprului în corpul uman adult este de 100—150 mg (cca 60 mg în mușchi, 23 mg în oase, 18 mg în ficat; cantități mai mici în alte organe). În sînge, cantitatea cuprului este de cca 90 µg/dl. Cea mai mare parte a cuprului din ser (96%) este legat de alfaglobulină.

Cuprul este microelement esențial pentru toate mamiferele. El este component al unor enzime (citocromoxidaza, tirozinaza, catalaza, monoaminooxidaza, ascorbicacidoxidaza și uricaza), deși rolul lui în structura și funcția acestora nu se cunoaște precis. Este de asemenea, un cofactor pentru enzimele necesare sintezei de elastină și de colagen în vase. Cuprul este important și pentru eritropoieză, funcția sistemului nervos central și metabolismul țesutului conjunctiv.

Deficiența de cupru poate fi evidențiată la copii prin apariția unor anemii, anorexie, întîrziere în creștere și chiar moarte. Tulburările răspund la administrarea de cupru și fier.

Concentrația de cupru este scăzută și în sindromul Menkes, sindrom ereditar indus prin cromozomul X, cu degenerescență a sistemului nervos central, observat uneori la băieți.

Excesul de cupru în organism, produs de o deficiență enzimatică înnăscută, duce la alterări hepatice și cerebrale (degenerescență hepatolenticulară, boala Wilson). În această situație, aportul de cupru trebuie scăzut.

În cursul hemodializei, dacă sistemul de conducere al apei este din cupru, poate apare uneori „febra de cupru“, cu frisoane, cefalee, transpirații, mialgii și artralgii, slăbiciune și fatigabilitate extremă.

Sursele de cupru alimentar sînt reprezentate în primul rînd de viscere (ficat, rinichi), moluște și crustacee, nuci, struguri și legume uscate. La om, o deficiență nutrițională de cupru nu se observă decît excepțional.

Aportul recomandat de cupru este de cca 2,5 mg/zi pentru adult; pentru copii el este de 0,05 mg/kgcorp. Necesarul este acoperit de alimentația naturală, care conține 2,5—5 mg cupru. O scădere a aportului sub 1,3 mg/zi poate fi nocivă.

ZINCUL

Cantitatea totală de zinc din organismul uman adult se apreciază la cca 1—2 g (22,35 mMol), concentrații mai mari fiind găsite în prostată, pancreas, ficat, hipofiză, tiroidă, piele, mușchi, eritrocite. În interiorul celulelor (care conțin 98% din cantitatea totală de zinc din corp) metalul este strîns legat de apoenzimele citozomale și microzomale. Peste 75% din zincul corpului este prezent în eritrocite în structura anhidrazei carbonice. Studii minuțioase au arătat existența unui raport constant cu proteinele (82—117 µg Zn/g proteine). Concentrația plasmatică normală a zincului este de cca 15 mMol/l. Treizeci pînă la 40% din zinc este legat puternic de o α-macroglobulină specifică, restul fiind legat mai slab de albumine.

Zincul intră în compoziția a peste 70 metaloenzime, dintre care anhidraza carbonică, alcooldehidrogenaza, fosfataza alcalină și altele. Cei 2 atomi de Zn care intră în structura insulinei sînt implicați în organizarea spațială a moleculei acestui hormon. Prezența sa în structura multor enzime explică rolul pe care zincul îl are în metabolismul proteinelor (necesar pentru sinteza de proteine, de ARN și ADN), a lipidelor și glucidelor și în ultimă instanță în procesul de creștere și dezvoltare.

Prin influența sa asupra unor enzime ale coagulării, zincul accelerează vindecarea rănilor. El este important și pentru unii imunomediatori, cum sînt timopoetina și interleukina. Zincul contribuie și la întărirea structurii membranelor celulare, formînd cu grupuri tiolice mercaptide solide. El protejează celulele de autooxidarea prin radicali liberi și acționează protector împotriva intoxicațiilor cu Fe, Cu, Cd și Pb. S-a constatat de asemenea că zincul deplasează diferite elemente, printre care și calciul, de la locul lor de acțiune, fiind deci un cvasiantagonist al acestuia. El participă și la metabolismul vitaminei A. Cantitățile insuficiente de zinc produc la animal întîrziere în creștere, maturare sexuală insuficientă, modificări cutanate, diaree și anorexie. O afecțiune specifică deficienței de zinc este cunoscută ca „acrodermatitis enteropatica“, boală ereditară cu transmisie autozomal recesivă.

Aportul zilnic de zinc în dietele obișnuite este în jur de 15 mg (0,15—0,23 mMol), cantitate mai mare decît necesarul apreciat la 8—10 mg/zi. Numai 1/2 pînă la 2/3 din aportul alimentar este absorbit. Laptele uman consumat de un sugar aduce 1—5 mg Zn/zi. Existența în laptele uman, spre deosebire de cel de vacă a unui „factor specific de reglare a zincului“ asigură la sugar o absorbție intestinală mult mai bună decît la subiectul adult.

Absorbția zincului are loc în intestinul subțire, ritmul maxim de transfer fiind înregistrat în duoden, urmat de ileon și jejun. Mecanismul absorbției zincului este necunoscut. Ca și fierul, zincul este prezent mai ales în proteinele alimentare, aportul fiind scăzut ca rezultat al deficienței proteice (5). Dintre factorii alimentari care pot interfera cu absorbția intestinală a zincului (prin sechestrarea sau chelarea metalului, ori prin inhibiție competitivă) se numără: fibrele alimentare, acidul fitic, fosfații, calciul, cuprul, fierul și molibdenul. Dimpotrivă, vitamina D a fost implicată ca un factor de facilitare a utilizării zincului (19).

Principalele surse de zinc sînt reprezentate de carne, ficat, ouă, pește și alte produse marine, lapte și cereale. Fructele și legumele sînt o sursă secundară de zinc. La om, absorbția Zn radioactiv apare la 15 min. după ingestie, fiind maximă la 4 ore. Mucoasa intestinală posedă cel puțin două proteine ce leagă zincul.

Eliminarea zincului are loc în special prin scaun. Circa 5—11 µMol de zinc sînt excretați zilnic prin urină, transpirația conține cca 15 µMol Zn/l.

Carența de zinc poate avea diverse cauze: aport sau absorbție scăzute (malabsorbție, alimentație parenterală, consum crescut de fosfați, fitați, amidon), leziuni tisulare (arsuri, ulcere cutanate), infecții bacteriene, colagenoze, boli renale (insuficiență renală, sindrom nefrotic), boli de sînge (anemii hemolitice), neoplasme, hepatopatii, sarcină, medicamente (agenți chelanți, antimetaboliți, contraceptive, corticoizi).

Carența de zinc la om este corelată cu alterarea gustului și mirosului, întîrzierea în vindecarea plăgilor și în special cu apariția a două sindroame: nanismul hipogonadal (observat în Iran și Egipt la adolescenți cu carență proteică marcată) și acrodermatita enteropatică descrisă de Danbolt și Closs (1942). Aceasta este o eroare înnăscută a metabolismului zincului, caracterizată prin malabsorbția intestinală specifică a metalului. Gradul malabsorbției zincului în această boală este de aceeași ordine de mărime ca cea a magneziului din hipomagnezemia idiopatică. Transmisia tulburării se face autozomal recesiv. Manifestările clinice apar la copii după întreruperea alimentării la sîn și sînt reprezentate de: 1) erupție de pustule care confluează apoi cu suprafețe scuamoase sau crustoase situate în jurul orificiilor naturale și pe degete, însoțită de alterări ale fanerelor (căderea părului, leziuni ale unghiilor); 2) tulburări intestinale (diaree) și 3) întîrziere în creștere, copiii putînd rămîne pitici și hipogonadici. Ea evoluează în puseuri succesive mai mulți ani, dar regresează după suplimentarea de zinc. O altă boală ereditară, anemia drepanocitară, este și ea corelată cu un deficit de zinc, o cantitate mai mare de zinc, provenit hematiile lizate eliminîndu-se prin urină.

Zincul pare a fi important pentru menținerea concentrației normale a vitaminei A din plasmă, participînd la mobilizarea ei din ficat. O concentrație mică de zinc în plasmă a fost pusă în legătură cu tulburări de acuitate vizuală la unii copii aparent sănătoși. Tulburările s-au amendat prin suplimentarea de Zn în dietă. În fine, s-a arătat că depleția maternă de zinc tisular poate fi asociată cu întîrzierea în creștere a fătului (19).

Deficit de zinc a fost semnalat și în alte boli: ciroze hepatice, boala Crohn, sindroame de malabsorbție, infecții, tumori maligne.

În ultima vreme, a fost descrisă o nouă tulburare a metabolismului zincului, caracterizată printr-o creștere a concentrației sale plasmatice ca urmare a unui defect genetic transmis autozomal dominant (27).

Deficiențele moderate de zinc pot fi corectate prin alimentație cu ouă, pește, carne crudă, lapte, iar cele mai importante prin administrare orală sau i.v. de zinc. O doză de 50 mg Zn elementar (sulfat, aspartat, oroat) pe zi este de obicei suficientă pentru a face să dispară repede simptomele. Preparatele se administrează cu o oră înainte de mese.

CROMUL

Cromul apare ca oligoelement în numeroase țesuturi. Concentrația sa serică la om este de 1—2 µg/ml. Activitate biologică pare a avea numai forma trivalentă a acestui element.

Efectul major al cromului în organism se consideră a fi legat de acțiunea insulinei. Se pare că el reprezintă un cofactor al acestui hormon la nivelul receptorilor celulari. Experimental la animal, deficiențele de crom alternează toleranța la glucoză și scad sensibilitatea la insulină în țesuturile periferice (20).

O toleranță scăzută la glucide s-a înregistrat la copii cu malnutriție protein-calorică sau la adulții hrăniți perioade lungi (ani) prin alimentație parenterală săracă în crom. O incidență diferită a diabetului zaharat de tip I (insulinodependent) a fost înregistrată la două populații care se deosebeau între ele numai prin aportul de crom în apa potabilă: 0,5 μg/l față de 1,6 μg/l. Incidența crescută a diabetului la populația care consuma cantități mai mici de crom a dispărut prin suplimentarea acestuia.

Ca simptome ale unei deficiențe de crom au mai fost raportate scăderea ponderală, neuropatii periferice și toleranță scăzută la glucoză.

S-a sugerat că toleranța scăzută la glucoză la vîrstnici s-ar datora unei deficiențe cronice în crom, datorită consumului exagerat de alimente rafinate (în special zahăr), lipsite de acest oligoelement (18). Experiențe la animal și date epidemiologice la om sugerează acțiunea de protecție a cromului împotriva cardiopatiei ischemice (26).

Scăderea cromului seric a fost observată în graviditate, stări de *stress*, infecții acute, alimentație parenterală prelungită, iar creșterea sa după administrare de glucoză și/sau insulină.

Aportul de crom este asigurat de alimentele vegetale (cîteva μg/100 g), alimente de origine animală (ou, pește, carne) și apă. Concentrații mari de crom, aflate într-o formă ușor absorbabilă se găsesc în drojdia de bere (25). Dealtfel, cromul există în alimente sub diferite forme chimice care variază în stabilitate, în gradul de absorbție din tubul digestiv și în eficiență fiziologică după absorbție (12).

MANGANUL

Cantitatea totală din organismul uman adult este de cca 10 mg, concentrații mai mari fiind întîlnite în ficat, rinichi și oase. În plasmă, manganul se găsește ca ioni M^{+3}, legați de β-1-globulină, în concentrație de 4—20 μg/dl. Cea mai mare parte a manganului este eliminată din organism pe cale digestivă odată cu bila. În urină, cantitățile de mangan sînt foarte mici.

Rolul manganului în organism este corelat cu activarea unor enzime ca piruvatcarboxilaza, fosfataza hepatică, arginaza, carboxilaza și colinesteraza. Studiile fracțiunilor celulare hepatice au arătat că manganul se găsește concentrat în mitocondrii, sediul activității enzimatice cele mai intense.

Manganul este un element necesar pentru o structură osoasă normală, pentru reproducere și pentru activitatea sistemului nervos central. Stările de deficiență create la animale întîrzie creșterea, împiedică reproducerea și produc tulburări nervoase, anomalii scheletice, ataxie, tulburări ale metabolismului lipidelor și hidrocarbonatelor.

La om, au fost raportate deficiențe de mangan combinate cu deficiențe de vitamină K și s-a sugerat că manganul ar putea avea un rol în producerea protrombinei.

Aportul zilnic de mangan este de 3—7 mg, cantitate ce depășește necesarul, considerat a fi mai mic (cca 2,5 mg/zi).

MOLIBDENUL

Caracterul esențial al molibdenului pentru om este bazat pe faptul că el face parte din structura moleculară a xantinoxidazei și aldehidoxidazei. Alături de calciu, magneziu și fluor, molibdenul joacă un rol important în prevenirea cariilor dentare.

Conținutul în molibden al alimentelor este variabil. Rinichii, unele cereale și legume par a fi surse importante.

SELENIUL

Cantitatea totală a seleniului la adult este 13—20 mg. Absorbția sa are loc în intestinul subțire. Eliminările (urinare, digestive, cutanate și respiratorii) sînt în mod obișnuit 100—150 µg/zi.

Acest element pare a fi esențial pentru nutriția omului, fiind un factor necesar respirației tisulare. El participă în structura glutationperoxidazei, enzimă ce catalizează oxidarea glutationului, care la rîndul său protejează hemoglobina de oxidare excesivă. Interrelația seleniului cu vitamina E și cistină este legată, se pare, de glutation. Nu se cunoaște sigur necesarul de seleniu pentru om. Aportul de seleniu cu o dietă echilibrată este de 100—150 µg/zi. Unele observații au sugerat că seleniul ar avea o importanță patogenică în unele boli hepatice (infiltrația grasă după ingestia de alcool și tetraclorură de carbon) în mucoviscidoză și cardiopatia ischemică a cărei prevalență este mai crescută în zonele cu un conținut mai scăzut în seleniu al solului.

CADMIUL

Cadmiul este prezent în sol în concentrații mici, de unde este luat de plante și încorporat în alimente. Totuși, absorbția sa din intestin este mică (cca 6%). În epoca actuală o sursă suplimentară (care poate fi nocivă) este reprezentată de concentrațiile mari atmosferice în unele uzine ce folosesc cadmiul în procesele industriale. O altă sursă importantă de cadmiu este tutunul. Concentrația de cadmiu prezentă în rinichiul fumătorilor (organ care acumulează în mod normal acest element) este de 2 ori mai mare decît la nefumători. De asemenea, la hipertensivi concentrația de cadmiu din cord a fost găsită semnificativ crescută față de normotensivi. Față de concentrația plasmatică normală de cadmiu apreciată la 3,4±0,5 ng/ml, la hipertensivi ea a fost găsită de 11,1±1,5 ng/ml (22).

O intoxicație cronică cu cadmiu a fost observată în Japonia între 1940—1965, fiind atribuită concentrației mari de cadmiu din orez, provenit din unele mine învecinate cu rîuri folosite la cultura orezului. Boala denumită itai-itai era caracterizată prin deformații scheletice, pseudofracturi, anemie hipocromă, tulburări digestive („enteropatia cadmică“) și renale.

VANADIUL ȘI NICHELUL

Sînt două elemente probabil esențiale. În unele experimente la animal, s-a arătat că aceste elemente participă în metabolismul colesterolului. În dietele obișnuite, se găsește cca 75 µg nichel și 89 µg vanadiu/

1 000 Kcal. La 2 500 Kcal aportul este deci de cca 200 µg nichel și 230 µg vanadiu (9). Concentrația plasmatică (determinată prin analiza folosind activarea neutronică) variază între 0,024 și 0,939 ng/ml la bărbați și 0,016—0,139 ng/ml la femei (33).

Nichelul participă în multe procese metabolice și la sinteza componentelor membranei celulare. Scăderi ale concentrației nichelului în sînge au fost observate în ciroza hepatică și în uremie. Nichelul a fost implicat în producerea tumorilor respiratorii observate la lucrătorii din rafinării de nichel, precum și în cancerul bronșic produs de tutun.

ALUMINIUL

Datorită prezenței sale în numeroase alimente și în unele medicamente, aluminiul ajunge în unele organe, în sînge unde concentrația sa maximă normală atinge pînă la 40 ng/ml ser și se elimină prin urină pînă la 100 µg în 24 ore.

Principala sursă de aluminiu este cea alimentară, în care trebuie deosebit aluminiul conținut în unele alimente și cel rezultat din contaminarea alimentelor gătite în vase de aluminiu, care depinde în mare măsură de pH-ul alimentului, de temperatura de fierbere și de durata încălzirii.

Alimentele vegetale conțin mai mult aluminiu decît cele de origine animală (tabelul I.33), dar cantitatea de Al resorbită crește pînă la dublu sau mai mult dacă ele sînt gătite în vase de aluminiu.

Aluminiul poate fi găsit în condiții notabile și în vinuri, mai ales cele acide, care au fost depozitate în vase de aluminiu.

O altă sursă de Al este medicația antiacidă cu săruri de Al, utilizată pe scară largă în ulcerul gastric și duodenal.

Resorbția aluminiului are loc predominant în stomac și mai puțin în duoden și intestinul subțire, iar eliminarea sa se face prin rinichi, care dacă funcționează normal nu permit o retenție importantă a aluminiului introdus pe cale orală.

Tulburări produse prin acumularea crescută de Al în organism pot apărea însă cînd funcția renală este alterată. Astfel, la bolnavii cu insuficiență renală, mai ales la cei dializați, la care pentru a se evita apariția unei hiperfosfatemii primesc hidroxid de Al (uneori pînă la 2 g Al pur/zi), se dezvoltă uneori un sindrom encefalopatic (disartrii, apraxii, mioclonii, demență, modificări ale EEG), care a fost atribuit unei concentrări neurotoxice de Al în organism; suprimarea medicației ce conține Al duce la scăderea nivelului sanguin de Al și la ameliorarea simptomelor. La acești bolnavi, un rol deosebit a fost artibuit și conținutului în Al al lichidului de dializă.

Tabelul I.33

Conținutul în aluminiu al alimentelor (5 b)

Aliment	mg Al pro 100 g
Legume	10,42 (3,1—49,0)
Fructe	12,11 (0,6—50,6)
Produse de legume	12,38 (0,7—29,5)
Produse de carne	0,73 (0,6—1,1)

Unele cercetări histochimice și experimentale au pus recent în legătură demența de tip Alzheimer cu o acumulare crescută de aluminiu în neuronii din hipocamp (91% din neuronii cu degenerare fibrilară Alzheimer au conținut important de aluminiu, în comparație cu 3,8% din neuronii cu aspect normal din vecinătate) (Perl, Brody, 1980).

BIBLIOGRAFIE — Calciul, fosforul, fierul, oligoelementele

1. **Agus Z. S., Goldfarb S.** — Clinical disorders of calcium and phosphate, Med. Clin. N. Amer., 1981, 65, 385—392.
2. **Abdula M., Sevensson S., Norden A.** — Dietary intake of electrolytes and traces elements, XI Internat. Congr. Nutr., Rio de Janeiro, 26 August, 1978.
3. **Albanese A. A.** — Osteoporosis, N. Y. State J. Med., 1978, 78, 994—995.
4. **Aloia J. F., Cohn S. H., Ostuni J. A., Cane R., Ellis K.** — Prevention of involutional bone lose by exercise, Ann. Intern. Med., 1978, 89, 356—358.
5. **Becker W. M., Hoecstra W. G.** — The intestinal absorption of zinc, în: „Intestinal Absorptions of Metal Ione, Trace Elements and Radionucleides“, Skoryna S. C. and Waldron D. Edward (sub red.), Pergamon Press, N—Y., 1971.

5 b. **Becker G., Overhoff H.** — Med. Welt., 1980, 35, 1 228—1 229.

6. **Bilezikian Z. P., Canfield R. E., Jacobs T. P.** et al. — Response of 1,25-dihydroxyvitamine D_3 to hypocalcemie in human subjects. N. Engl. J. Med., 1978, 299, 437—441.
7. **Connor T. B., Rosen B. L., Blaustein M. P., Applefeld M. M., Doyle L. A.** — Hypocalcemia precipitating congestive heart failure N. Engl. J. Med., 1982, 307, 869—872.
8. **Coreless D., Gupta S. P., Switala S., Barragry J. M.** et al. — Response of plasma 25-hydroxyvitamine D to ultraviolet irradiation in long-stay geriatric patients, Lancet, 1978, 2, 649—651.
9. **Cornelis R., Versieck J., Mees L., Hoste J., Barbier F.** — The ultra-trace element vanadium in human serum, Biol. Trace Element Res., 1981, 3, 257—262.
10. * * * — **Hypophosphatemia** (Editorial), Lancet, 1979, 2, 122.
11. **Ionescu Tîrgoviște C., Bruckner I., Mihalache N., Ionescu C.** — Dynamics of plasma phosphorus and magnesium values during treatment of severe diabetic ketoacidosis, Diabetologia, 1980, 19, 285.
12. **Ionescu-Tîrgoviște C.** — Substanțele minerale în alimentație, Editura Sport-Turism, 1982.
13. **Isaksson B., Lindholm B., Sjogren B.** — A critical evaluation of the calcium balace technic. II. Dermal calcium losses. Metabolism, 1967, 16, 303—307.
14. **Knochel J. P.** — Hypophosphatemia in the alcoholic (Editorial), Arch. Inn. Med. 1980, 140, 613.
15. **Lingärde F., Trell E.** — Serum inorganis phosphate in middle age men, Acta Med. Scand., 1977, 202, 307—311.
16. **Lemann J., Adams N. D., Gray R. W.** — Urinary calcium excretion in human beings, N. Engl. J. Med., 1979, 301, 535—539.
17. **Lins P. E., Efendic S., Lôw H.** — Somatostatin decreases urinary calcium excretion (Lettre), Lancet, 1978, 2, 687.
18. **Lin V. J. K., Morris J. S.** — Relative chromium response as indicator chromium status. Am. J. Clin. Nutr., 1978, 31, 972—976.
19. **Madows N. J., Ruse W., Smith M. F., Day J., Keeling P. W. N., Scopes J. W., Thompson R. P. H., Blloxam D. L.** — Zinc and small babies, Lancet, 1981, 2, 1 135.
20. **Mertz W. and Roginsky E.** — Chromium metabolism: the glucose tolerance factor, în: „Newer Elements Nutrition“, Mertz W. and Cornatzer W. E. (sub red.), Marcel Dekker, New York, 1971.
21. **Mincu I., Ionescu-Tîrgoviște C.** — Echilibrul acido-bazic, Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1978.

22. **Qestergaard K.** — The concentration of cadmium in renal tissue from smokers and non-smokers, Acta Med. Scand., 1977, **202**, 193—197.
23. **Parks G. H., Coe F. L., Strauss A. L.** — Calcium nephrolitiasis and medullary sponge kidney in women, N. engl. J. Med., 1982, **306**, 1 088—1 090.
24. * * * — Renal hypophosphatemia (Editorial), Lancet, 1978, 2, 878.
25. **Schroeder H. A.** — The role of chromium in mammalian nutrition. Am. J. Clin. Nutr., 1968, **21**, 230—235.
26. **Schroeder H. A., Nason A. P., Tipton I. H.** — Chromium deficiency as a factor in atherosclerosis, J. Chronic Disease, 1970, **23**, 123—128.
27. **Smith J. C. Jr., Zeller J. A., Brown E. D., Ong S. C.** — Elevated plasma zinc: a heritable anomaly. Science, 1976, **193**, 486—498.
28. **Stewart A. F., Adler M., Byoes C. M., Serge G. V., Broadus A. E.** — Calcium homeostasis in immobilization: an exemple of resorptive hypercalciuria, N. Engl. J. Med., 1982, **306**, 1 136—1 140.
29. **Tomlinson S., Walker S. W., Brown E. L.** — Calmodulin and insulin secretion. Diabetologia, 1982, **22**, 1—8.
30. Treatment of severe hipophosphatemia (Editorial), Lancet, 1981, 2, 734.
31. **Ulmer D. D.** — Trace elements, N. Engl. J. Med., 1977, **297**, 318—324.
32. **Underwood E. J.** — Trace elements imbalances of interest to the dietitian. J. Amer. Diet. Assoc., 1978, **72**, 177—181.
33. Vanadium in maniac-depresive ilness (Editorial), Lancet, 1981, 2, 511.
34. **Whedon D. G.** — Osteoporosis, N. Engl. J. Med., 1981, **305**, 397—398.
35. **Zumkley H.** — Electrolytes — Trace Elements, Med. Prisma, 1983, 3.

IMPLICAȚII IMUNOLOGICE ÎN BOLILE METABOLICE

Dezvoltarea impresionantă a cercetărilor privind problemele de imunologie și imunogenetică ale patologiei metabolice a făcut necesară introducerea acestui capitol de sinteză. Direcțiile generale schițate mai jos vor trebui completate cu datele particulare prezentate la fiecare afecțiune (diabet zaharat, hiperuricemii, hemocromatoză etc.).

SISTEMUL HLA ȘI BOLILE METABOLICE

În afara importanței lor pentru transplante, antigenele umane de histocompatibilitate prezintă semnificație în descoperirea „predispoziției“ pentru anumite boli. În prezent, numărul afecțiunilor la care s-au observat particularități HLA este de peste 40 (4; 9; 17; 19). Mai recent, s-a adus în discuție și eventualitatea ca unele antigene să aibă semnificație contrară și anume aceea de a fi corelate cu rezistența față de o anumită boală. Evoluția și complicațiile unor maladii au arătat de asemenea legături cu antigenele HLA.

Sistemul HLA și diabetul zaharat. Dintre toate bolile de nutriție și metabolism, diabetul zaharat a fost cel mai intens studiat din punct de vedere al imunogeneticii (tabelul I.34).

Observațiile privind asocierea diabet-HLA au adus o confirmare hotărîtoare pentru ideea eterogenității sindromului diabetic și au deschis calea rezolvării multor neînțelegeri privind etiopatogenia și sistematizarea acestei entități (1; 22; 24). Recunoașterea faptului că diabetul de tip I (insulinodependent) este asociat cu o serie de antigene HLA, pe cînd cel de tip II (insulinoindependent) nu prezintă o astfel de asociere evidentă constituie unul dintre argumentele fundamentale pe care se sprijină noua clasificare propusă de O.M.S. (24). Mai mult decît atît, tipul I de

Tabelul I.34

Efectele studiilor privind sistemul HLA asupra unor aspecte ale diabetului zaharat

---

1. *Confirmarea eterogenității sindromului diabetic* → o nouă clasificare a diabetului zaharat (O.M.S., 1980)
   - — Tipul I (insulinodependent) — asociat cu antigene HLA
   - — Tipul II (insulinoindependent) — neasociat cu antigene HLA

---

2. *Fundamentarea tipului I de diabet zaharat* → stabilirea unor *markeri* genetici de susceptibilitate și rezistență pentru această boală
   - — Susceptibilitate
     - — prima genă diabetogenă — asociată cu HLA-DRw 3, B 8 și A 1
     - — a doua genă diabetogenă — asociată cu HLA-DRw 4, B 15, A 2 și Cw 3
   - — Rezistență — asociere cu HLA — DRw 2, B 7 și A 3

---

3. *Încercări de stabilire a bazei genetice pentru unele complicații diabetice* → posibilități de prevenire a complicațiilor
   - — Microangiopatia malignă — asocieri particulare cu HLA (?)

---

diabet s-a dovedit a include cel puțin două forme genetic distincte: una asociată cu HLA — B 8 și DW 3, iar cealaltă cu HLA — B 15 și DW 4. Prima este forma autoimună, caracterizată prin prevalența crescută a anticorpilor anticelule insulare și a imunității antipancreatice de tip celular, ca și prin lipsă de răspuns anticorpic la insulina externă. Cea de a doua nu se însoțește de fenomene autoimune și prezintă un răspuns anticorpic crescut la insulină externă.

Studiile de histocompatibilitate au contribuit de asemenea la completarea caracterizării diabetului de tip I și la fundamentarea sa din punct de vedere genetic. S-au stabilit, cu ajutorul sistemului HLA, o serie de *markeri* atît pentru predispoziția (susceptibilitatea) față de diabetul insulinodependent, cît și pentru rezistența genetică față de această boală. Prima „genă diabetogenă“ la populațiile caucaziene pare să fie asociată cu HLA — DRw 3, B 8 și A 1. A doua „genă diabetogenă“ prezintă o asociere cu HLA — DRw 4, B 15, A 2 și Cw 3. Protecția sau rezistența este conferită de asocierea cu HLA — DRw 2, B 7 și A 3. Se înțelege că asocierile respective sînt necesare, dar nu în întregime suficiente pentru ca un subiect să facă (sau să nu facă) boala.

Nu este exclusă posibilitatea ca unele complicații diabetice să prezinte prin ele însele un anumit determinism HLA. Acest aspect este cercetat mai ales în legătură cu microangiopatia (de ex., în legătură cu ritmul de apariție și gravitatea leziunilor retiniene) (15). Pînă în prezent, rezultatele nu sînt pe deplin concludente (18).

Sistemul HLA și alte boli de nutriție și metabolism. Fără a avea amploarea celor din diabetologie, studiile HLA s-au extins treptat și asupra altor entități.

Într-o lucrare publicată în 1981, Fumeron și Apfelbaum ridică problema asocierii cu HLA pentru sindromul obezității familiale (12). Autorii pornesc de la constatarea că observațiile făcute pe gemeni sugerează un rol al fondului ereditar în inducerea surplusului ponderal, dar că nu există încă date pentru prefigurarea unui *marker* genetic al obezității. Ei presupun că supragreutatea reprezintă un simptom aparținînd mai multor sindroame și că nu unul dintre acestea, caracterizat printr-o puternică penetranță familială a obezității, este corelat cu sistemul HLA: subiecții din acest grup prezintă o creștere semnificativă a antigenului HLA — B 18, comparativ cu normalii și cu cei atinși de obezitate „comună“, nefamilială.

În hemocromatoza idiopatică numeroase date confirmă asocierea cu antigenele HLA — A 3, B 7 și B 14 (7; 14). În Australia, predomină corelația cu A 3 (73%), pe cînd la populația franceză cea cu B 7 (61%). De obicei, rudele bolnavilor la care se descoperă depozite mari de fier în ficat au aceleași antigene de histocompatibilitate ca și bolnavii înșiși. Se presupune existența, pe cromozomul 6, a două gene legate de metabolismul fierului: una ar controla absorbția, iar cealaltă distribuția fierului (7).

Porfiria cutanată tardivă (PCT) este caracterizată printr-o supraproducție de uroporfirină în ficat și printr-o supraîncărcare hepatică cu fier. Ca și hemocromatoza, PCT răspunde la sîngerări terapeutice. Studiind 50 cazuri cu PCT, Kunz și colab. (14) constată o asociere semnificativă cu HLA — A 3 și B 7. Îmbinînd constatările făcute în hemocromatoză și PCT, se confirmă ideea că genele care controlează metabolismul fierului sînt corelate cu sistemul HLA.

MECANISME IMUNOPATOLOGICE ÎN BOLILE METABOLICE

Autoimunitatea. Numeroase cercetări sugerează posibilitatea unui mecanism autoimun în producerea diabetului zaharat de tip I (1; 5; 10; 13; 24) (tabelul I.35).

Tabelul I.35

Autoimunitatea și diabetul zaharat de tip I

Diabetul zaharat în asociere cu alte boli autoimune
Insulita limfocitară
Autoimunitatea mediată celular
Autoimunitatea mediată umoral
Semnificație și implicații → un model patogenetic pentru diabetul insulinodependent (tip I)

S-au descris tot mai multe asocieri între acest tip de diabet și diferite alte boli autoimune organospecifice (boala Addison idiopatică, tiroidita Hashimoto, anemia pernicioasă etc.). Prezența unor infiltrate cu celule mononucleare (foarte probabil limfocite mici) în insulele Langerhans ale unor cazuri de diabet nou depistat a fost semnalată sub numele de „insulită limfocitară“ și reprezintă un argument morfologic important pentru explicația autoimună.

Demonstrarea unor fenomene de autoimunitate mediată celular, dar mai ales cele din domeniul autoimunității umorale au contribuit mult la consolidarea teoriei privind patogenia autoimună. Descoperirea diferitelor tipuri de anticorpi anticelule insulare (citoplasmatici, de suprafață etc.) vine să umple unul din „golurile“ acestei teorii. Mai sînt încă de descifrat detaliile privind fenomenele de citotoxicitate de la nivelul celulelor beta, pentru a se putea realiza o imagine completă și clară asupra modului cum apare diabetul insulinodependent.

Datele imunologice trebuie corelate cu cele de imunogenetică (care semnifică „susceptibilitatea“ genetică) și cu cele referitoare la virusuri (principalul factor declanșator sau inițiator al procesului diabetogen).

Unele implicații autoimune apar și în domeniul hiperlipoproteinemiilor (20). Este vorba de HLP secundare unor maladii „de sistem“ în care apar autoanticorpi anti-beta-lipoproteine și antiheparinici. Astfel de anticorpi sînt decelați în lupusul eritematos diseminat, plasmocitom, limfosarcom etc. Anticorpii respectivi perturbează metabolismul lipoproteinelor de densitate joasă (LDL) și pe al acelora catalizate de lipoproteinlipază: chilomicroni, VLDL și beta-VLDL. Complexele antigen-anticorp formate cu această ocazie sînt mult mai greu metabolizate. Pot lua naștere toate tipurile de dislipidemii, avînd un pronunțat potențial aterogen.

În alcoolism, se discută posibilitatea formării unui antigen hepatospecific (ca răspuns la acțiunea toxică a alcoolului) și a realizării unui mecanism patogen imun (6). Hialinul alcoolic este reactiv imunologic. Adăugarea sa în culturi de limfocite sensibilizate are efect stimulator. Totodată, limfocitele recoltate de la subiecții cu hepatită etilică demonstrează o intensă citotoxicitate pe celule hepatice Chang și pe celule hepatice autologe. S-a mai constatat că limfocitele sensibilizate cu antigen hialin eliberează un factor hepatotoxic.

Deficiențele imunologice. În stările de denutriție, există un deficit imun global atît celular, cît și umoral (3). Pe piese necroptice se observă în asemenea cazuri atrofia sistemului limfoid și reducerea corpusculilor Hassal din timus, modificări ce reflectă scăderea limfocitelor și mai ales a limfocitelor T. Se mai înregistrează scăderi ale nivelului imunoglobulinelor, perturbări ale fagocitelor, complementului etc. Acest deficit imunologic explică predispoziția pentru infecții a bolnavilor respectivi.

Diabeticii au o susceptibilitate cunoscută la infecții generale și locale. S-au studiat în amănunțime proprietățile granulocitelor și s-au constatat perturbări privind chemotactismul, aderența, diapedeza, funcția fagocitară și mai ales funcția bactericidă (3). Un efect negativ exercitat de diabet asupra competenței imunologice a organismului este confirmat de studiile experimentale (2). Unele modificări ale funcțiilor imunitare sînt strîns corelate cu gradul de echilibrare metabolică; de exemplu, se constată o deprimare profundă a transformării blastice a limfocitelor — în cadrul testului cu PHA — la diabeticii decompensați și o ameliorare a acesteia paralelă cu reechilibrarea (13).

De o atenție particulară s-a bucurat în ultimii ani studiul deficiențelor imunologice asociate cu anumite defecte enzimatice din metabolismul purinic (11; 23). Pe această cale, s-a putut înțelege mai bine importanța metabolismului purinic în dezvoltarea competenței sistemului imun. Enzimele implicate sînt menționate în fig. I.53.

Astfel, în hipo- sau a-gamma-globulinemia cu deficiență a celulelor B — atît congenitală (descrisă inițial de Bruton), cît și dobîndită (însoțind, de pildă, limfoamele maligne) — s-a notat o diminuare a ecto-purin-

5'-nucleotidazei. Relaţia dintre scăderea activităţii enzimatice şi funcţia aberantă a celulelor B nu este clară. S-ar putea să fie vorba numai de o reflectare a reducerii numărului de celule B mature la pacienţii hipo-gamma-globulinemici, întrucît celulele B mature prezintă în mod normal cea mai înaltă activitate enzimatică de acest tip dintre toate mononuclearele periferice.

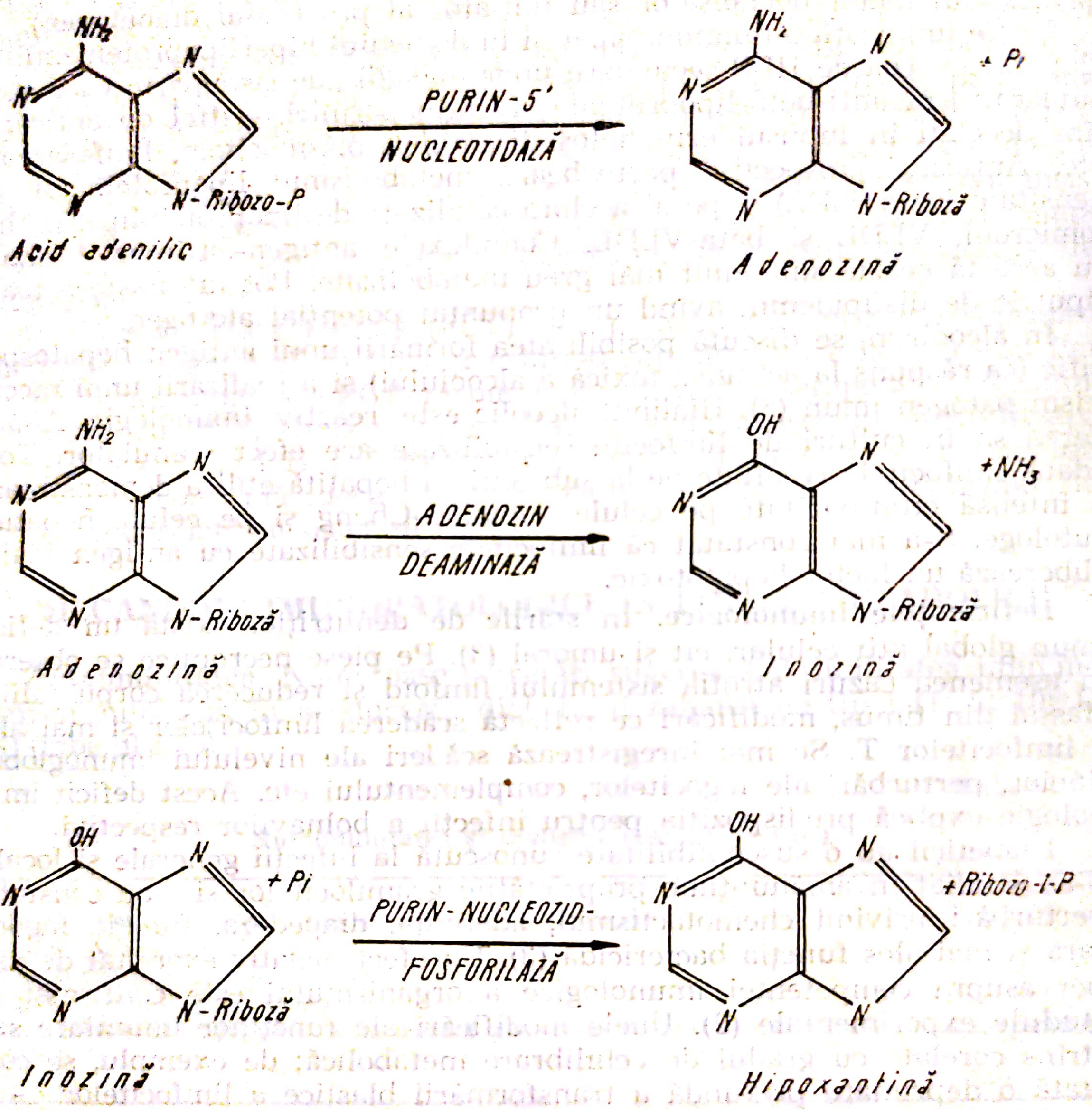

NH₂
N
N
N
N-Ribozo-P
Acid adenilic
PURIN-5'
NUCLEOTIDAZĂ
NH₂
N
N
N
N-Riboză
+ Pi
Adenozină
NH₂
N
N
N
N-Riboză
Adenozină
ADENOZIN
DEAMINAZĂ
OH
N
N
N
N-Riboză
+NH₃
Inozină
OH
N
N
N
N-Riboză
+ Pi
Inozină
PURIN-NUCLEOZID-
FOSFORILAZĂ
OH
N
N
N
N
+Ribozo-1-P
Hipoxantină

Fig. 1.53 — **Enzimele secvenţiale din catabolismul nucleotidelor purinice care sînt implicate în anumite stări de imunodeficienţă.**

În schimb, un deficit sever de adenozindeaminază a fost găsit la unii pacienţi cu deficienţă imunologică gravă, combinată, prin disfuncţie a celulelor T şi — în măsură mai mică — a celulelor B (a-gamma-globulinemia „de tip elveţian"). Deficitul de purinnucleozidfosforilază a fost descris la pacienţii cu o imunodeficienţă limitată la disfuncţia de celule T. Ambele aceste forme de imunodeficienţe pot fi incluse în grupul acelora la care se constată hipoplazie sau displazie timică (23). Adenozindeaminaza funcționează de asemenea cu deoxinucleotidele, iar purinnucleozidfosforilaza dezaminează și adenindeoxinucleozidele.

Studiile privind mecanismele implicate în perturbarea funcției celulelor T și B la pacienții cu deficit de adenozindeaminază (ADA) sau numai a celulelor T la cei cu deficit de purinnucleozidfosforilază (PNP) au dus la o teorie unificată pentru explicarea ambelor situații. Punctul central al teoriei îl reprezintă acumularea de deoxiadenozină în urină și de deoxiadenozintrifosfat (deoxi-ATP) în eritrocite la copiii cu deficiență de ADA și de deoxiguanozină împreună cu alte nucleozide în urină și de deoxiguanozintrifosfat (deoxi-GTP) în eritrocite la copiii cu deficiență de PNP. S-a dovedit că un dezechilibru de deoxinucleotidtrifosfat perturbă activitatea ribonucleoziddifosfatreductazei, în felul acesta oprind sinteza celulară a deoxinucleotidelor și ADN, ceea ce limitează proliferarea celulară. Acest tip de inhibiție prin deoxiadenozină este parțial prevenit *in vitro* prin adăugarea de deoxicitidină, o sursă de deoxinucleotide pirimidinice. Deficitul este prevenit printr-o combinație de deoxicitidină și deoxiguanozină, ceea ce deschide unele perspective terapeutice pentru aceste boli grave (23).

ASPECTE IMUNOLOGICE LEGATE DE TRATAMENTUL BOLILOR METABOLICE

Interesul pentru cercetările imunologice în diabet a fost inițial stimulat de folosirea ca agent terapeutic a insulinei. Atît insulina propriu-zisă, cît mai ales nenumăratele „impurități“ ce o însoțesc în preparatele comerciale sînt antigenice. Anticorpi „antiinsulinici“ au fost evidențiați încă din 1956; ulterior, studiul lor a luat o mare amploare. Pentru amănunte v. cap. „Diabetul zaharat“.

Cercetările făcute plecînd de la aceste observații au adus importante avantaje practice, între care fabricarea și folosirea unor noi tipuri de insulină, de înaltă puritate.

În legătură cu mecanismele autoimune implicate într-o serie de boli metabolice, mai ales în diabet, era firesc să se ivească problema unor eventuale încercări de imunosupresie. S-au folosit corticoizi și alte medicamente imunosupresive, dar rezultatele sînt incerte pînă în prezent (16). Este posibil însă că o serie de noi achiziții din imunologia și imunogenetica fundamentală (cum ar fi cele referitoare la anticorpii monoclonali) să permită dezvoltarea în viitor a unor mijloace imunoterapeutice „țintite“ (8).

Interrelația teoretică și practică dintre imunitate și patologia metabolică este în prezent în plină cercetare și valorificare.

BIBLIOGRAFIE — Implicații imunologice în bolile metabolice

1. **Andreani D., Di Mario U.** — Immunological features of type 1 diabetes, Medicographia, 1981, 3, 4—7.
2. **Barg M., Roth M., Ducey C., Arquilla E. R.** — Immunologic Functions in Diabetes, în: „Immunology of Diabetes“, W. J. Irvine (sub red.), Teviot Scientific Publications, Edinburgh, 1980.

3. **Berceanu S., Păunescu E.** — Biologia și patologia imunității, Ed. Acad. R. S. România, București, 1981.
4. **Boroș I., Moraru I., Onica D., Păunescu E., Sulică A.** — Dicționar enciclopedic de imunologie, Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1982.
5. **Bottazzo G. F., Doniach D.** — Autoimmunity in Diabetes Mellitus, în: „Secondary Diabetes: The Spectrum of the Diabetic Syndromes", S. Podolsky, M. Viswanathan (sub red.), Raven Press, New York, 1980.
6. **Buligescu L.** — Bolile ficatului, căilor biliare și pancreasului, vol. I, Ed. Medicală, București, 1981.
7. **Buligescu L., Ribet A.** — Bolile ficatului, căilor biliare și pancreasului, vol. II, Ed. Medicală, București, 1981.
8. **Cahill G. F. jr., McDevitt H. O.** — Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: The Initial Lesion, N. Engl. J. Med., 1981, **304**, 1 454—1 465.
9. **Carpenter C. B., Merill J. P.** — Histocompatibility and Transplantation, în: „Harrison's Principles of Internal Medicine", 9-th edit., K. J. Isselbacher, R. D. Adams, E. Braunwald, R. G. Petersdorf, J. D. Wilson (sub. red.), McGraw-Hill, Kogakusha Ltd., Tokyo, 1980.
10. **Cudworth A. G., Bottazzo G. F., Doniach D.** — Genetic and Immunological Factors in Type 1 Diabetes, în: ibid. 2.
11. **Dumitrescu C.** — Defecte genetice conexe cu purinosinteza endogenă, Al VII-lea Simpozion național „Zilele diabetologiei românești", Oradea, 1981.
12. **Fumeron F., Apfelbaum M.** — Association between HLA-B 18 and the Familial Obesity Syndrome (Letter), N. Engl. J. Med., 1981, **305**, 645.
13. **Irvine W. J.** — Immunology Aspects of Diabetes Mellitus: A Review (including the salient points of the NDDG report on the classification of diabetes), în: ibid. 2.
14. **Kunz B. M. E., Goerz G., Sonneborn H. H., Lissner R.** — Hla-Types in Porphyria Cutanea Tarda, (Letter), Lancet, 1981, **1**, 155.
15. **Larkins R. G., Martin F. I. R., Tait B. D.** — The HLA System and Diabetic Complications, în: ibid. 2.
16. **Leslie R. D. G., Pyke D. A.** — Immunosuppression of Acute Insulin-dependent Diabetés, în: ibid. 2.
17. **Maximilian C.** — Genetică umană, Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1982.
18. **McCann V. J., McCluskey J., Kay P. H., Zilko P. J., Christiansen F. T., Dawkins R. L.** — HLA and Complement Genetic Markers in Diabetic Retinopathy, (Letter), Diabetologia, 1983, **24**, 221.
19. **McDevitt H. O.** — Regulation of the Immune Response by the Major Histocompatibility System, N. Engl. J. Med., 1980, **303**, 1 514—1 517.
20. **Mincu I., Hâncu N.** — Dislipidemiile, Ed. Medicală, București, 1976.
21. **Nerup J., Christy M., Kromann H., Ortved Andersen P., Platz P., Ryder L. P., Thomsen H., Svejgaard A.** — Genetic Susceptibility and Resistance to Type I Diabetes, în: ibid. 2.
22. **Rotter J. I., Rimoin D. L.** — Heterogeneity in Diabetes Mellitus — Update, 1978, Diabetes, 1978, **27**, 599—608.
23. **Seegmiller J. E.** — Diseases of Purine and Pyrimidine Metabolism, în: „Metabolic Control and Disease", P. K. Bondy, L. E. Rosenberg (sub red.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1980.
24. * * * — WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus, 2nd Report, Technical Report Series 646, WHO, Genève, 1980.

CAPITOLUL II

IMPLICAȚII CRONOBIOLOGICE ÎN DIABETUL ZAHARAT ȘI NUTRIȚIE

Dacă unele activități biologice prezintă oscilații ritmice ușor de observat (ritm respirator, ritm cardiac, ciclul menstrual ș.c.l.) și de mult cunoscute, ritmurile unor funcții metabolice au fost pînă recent ignorate.

Progresul tehnologic din ultimile decenii, prin posibilitatea dozării secvențiale a diferitelor variabile bioumorale a demonstrat că secreția unor hormoni, activitatea unor enzime și căi metabolice, sintezele proteice, se desfășoară cu o ciclitate care, în funcție de perioadă, poate fi ultradiană, circadiană sau infradiană.

BIORITMURILE INSULINOSECREȚIEI

Pînă în prezent, deținem date privind cel puțin trei ritmuri ale secreției de insulină: ritmul ultradian, ritmul circadian și ritmul circanual.

Ritmul ultradian. Recent, Lang și colab. (1), prelevînd eșantioane de sînge la intervale de 1 minut timp de 60—120 minute la zece subiecți normali la ora 8 dimineața, au demonstrat că, în stare bazală, insulina este secretată episodic, ceea ce imprimă insulinemiei un aspect oscilant cu o periodicitate medie de 13 minute (fig. II.1).

Amplitudinea medie a ciclurilor este de 1,6 mU/l, ceea ce reprezintă o oscilație medie de ±13‰ în jurul valorii medii bazale de 5,5 mU/l.

Concomitent, s-au înregistrat oscilații concordante, sincrone, ale peptidului C și, de asemenea, oscilații ale glicemiei cu o amplitudine medie de 1 mg‰. Ciclurile glucozei plasmatice precedă ciclul insulinei plasmatice cu aproximativ 2 minute, astfel că faza de pe curba glicemiei este în devans față de faza corespunzătoare de pe curba insulinemiei cu aproximativ 2 minute.

Demonstrația ciclicității secreției insulinei precedată de o ciclicitate a nivelului glicemiei confirmă ipoteza mai veche că între cele două variabile există o interrelație de *feed-back*.

A fost discutată și o altă eventualitate după care este posibil ca celulele beta-pancreatice să fie stimulate de un *pace-maker* ipotetic, situat fie intrainsular, fie la nivelul sistemului nervos autonom. Oscilațiile glucozei plasmatice ar modula acest *pace-maker*.

La subiecții cu diabet zaharat insulinoindependent (tip 2) oscilațiile sînt scurte și neregulate. Această perturbare ar putea contribui la apariția hiperglicemiei bazale (5 bis).

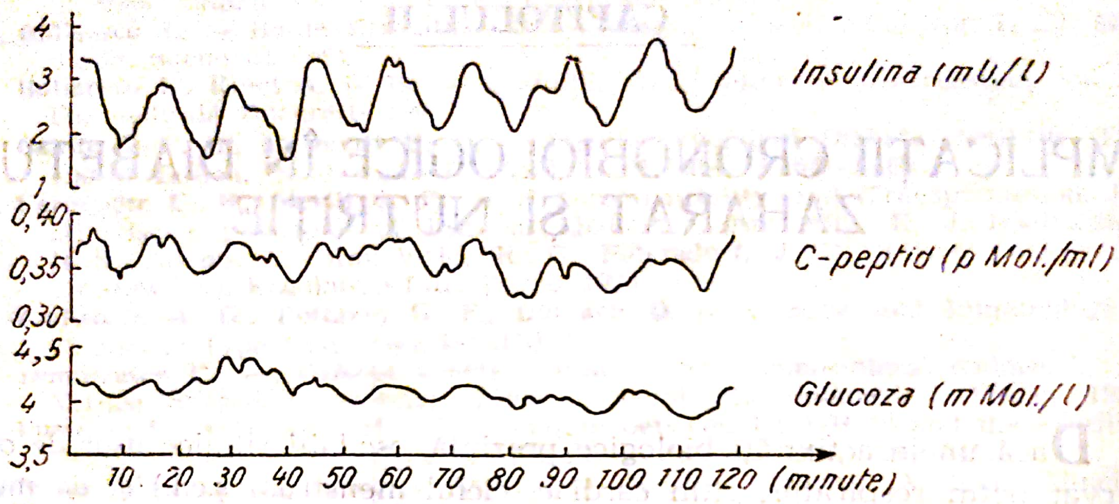


Fig. II.1 — Oscilațiile ciclice ale insulinemiei, peptidului C și glicemiei la un subiect normal *à jeun* (după Lang și colab.).

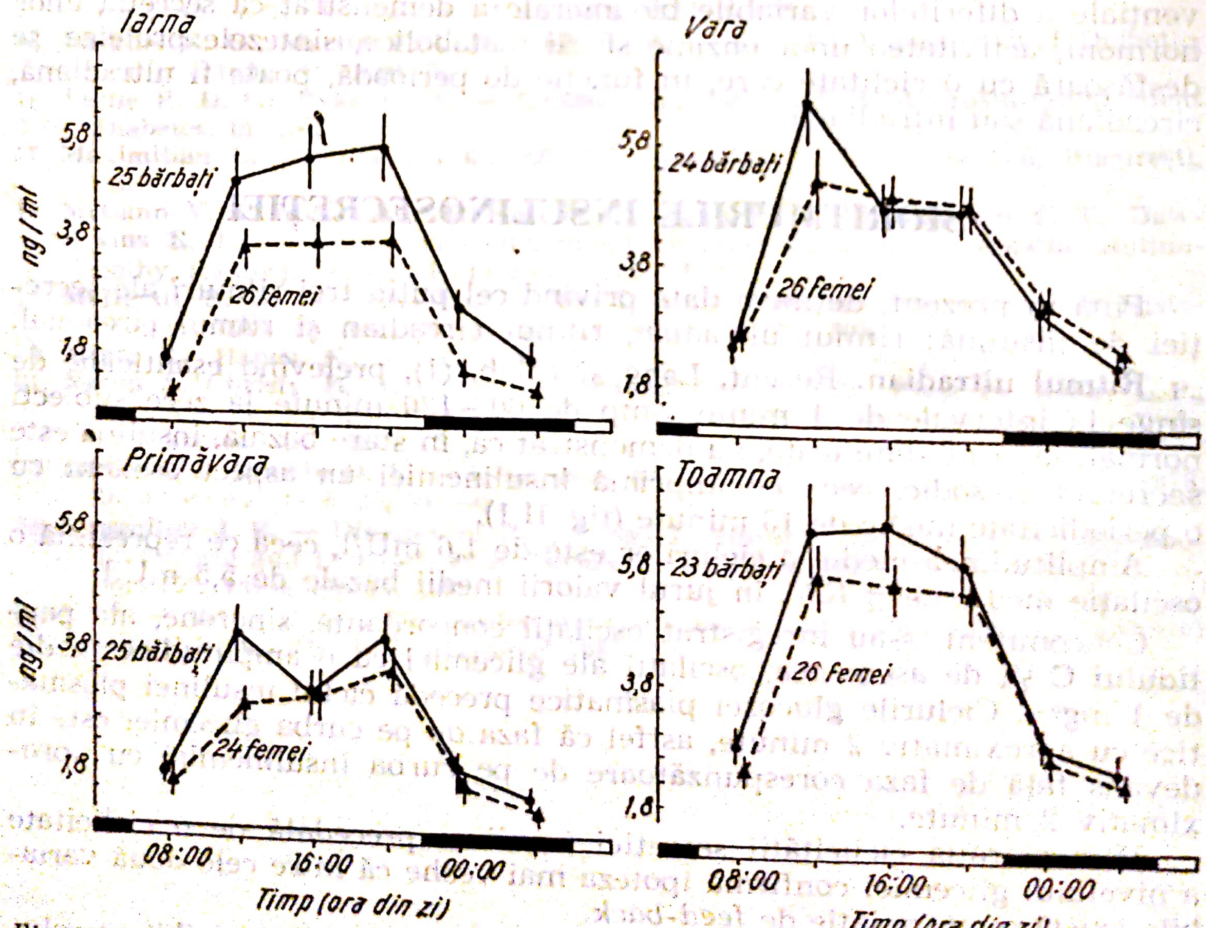


Fig. II.2 — Variația circadiană a insulinemiei plasmatice înregistrată în cele patru anotimpuri (după Nicolau și colab.).

La subiecți normali, perfuzați cu somatostatină pentru supresia insulinei endogene, administrarea pulsatilă a insulinei a avut un efect hipoglicemiant mai puternic decît administrarea în perfuzie continuă (6 bis).

Ritmul circadian. Concentrația insulinei plasmatice imunoreactive oscilează după un ritm circadian evaluat statistic ca fenomen de grup prin analiză ritmometrică (Cosinor mediu populațional) atît la femeie, cît și la bărbat în toate cele 4 anotimpuri ale anului (fig. II.2). Concentrația peptidului C, urmărită la aceiași subiecți, oscilează paralel cu insulinemia, ritmul circadian al peptidului C fiind prezent în toate anotimpurile (fig. II.3).

Deși metodologia de cercetare a fost diferită la diverși cercetători, rezultatele au fost convergente: răspunsul insulinemic prezintă valori mai mari în cursul dimineții și mai scăzute după amiaza și seara.

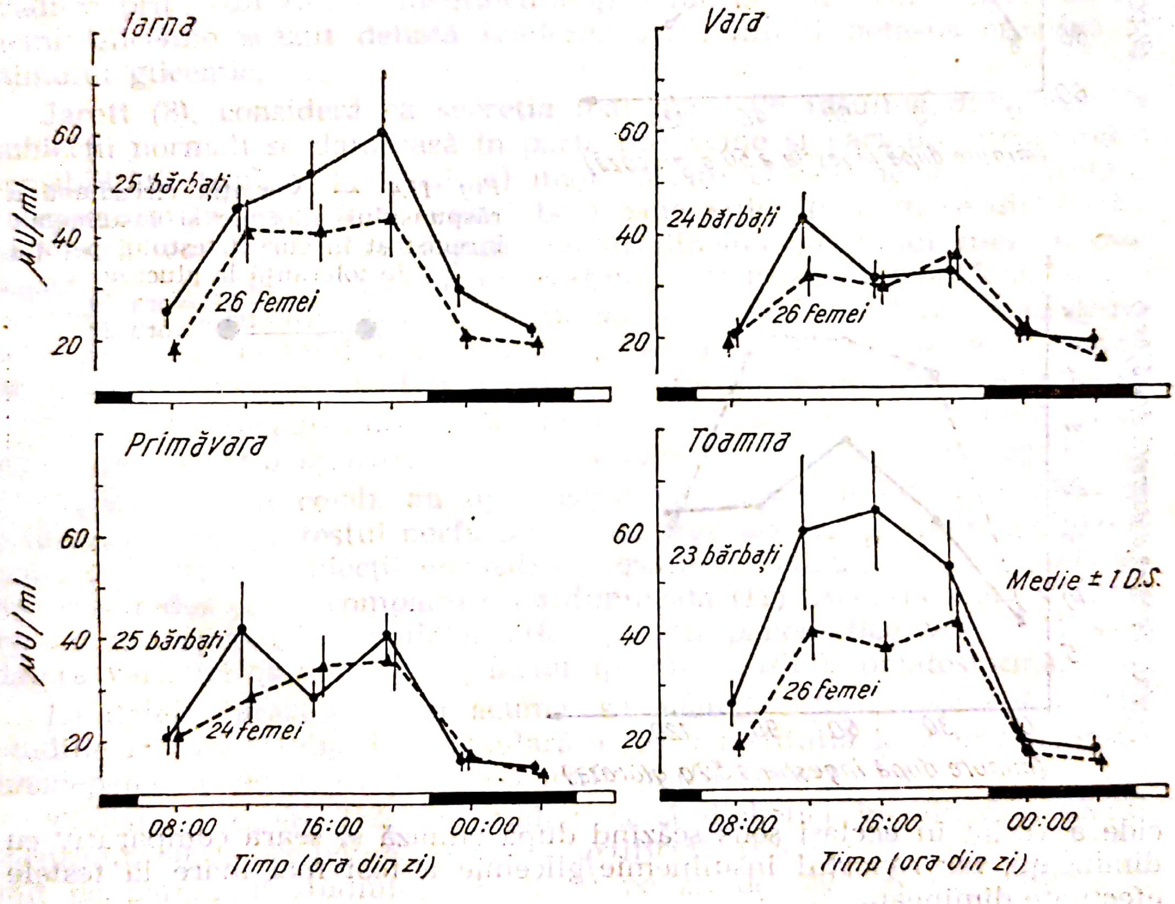


Fig. II.3 — Variația circadiană a peptidului C înregistrată în cele patru anotimpuri (după Nicolau și colab.).

Astfel, Malherbe și colab. (3) au determinat glicemia și insulinemia postprandială la subiecți normali cărora li s-au administrat prînzuri identice dimineața, la amiază și seara. După cele trei mese glicemia nu a variat semnificativ. În schimb, insulinemia a fost totdeauna mai mare după prînzul de dimineață comparativ cu amiaza și seara, astfel că raportul insulinemie/glicemie a fost mai mare dimineața față de amiază și seara.

Jarett și colab. (4) au determinat insulinemia în cursul testului peroral de toleranță la glucoză efectuat în diferite momente ale zilei la subiecți normali (fig. II.4).

Valorile insulinemiei au fost semnificativ mai mari în cursul testelor efectuate dimineața (la ora 9,00), iar cele mai scăzute au fost înregistrate în cursul testelor efectuate seara (ora 20,00). Toleranța perorală la glucide a variat în același sens scăzînd după amiază și seara comparativ cu dimineața, iar raportul insulinemie/glicemie a fost mai mare la testele efectuate dimineața.

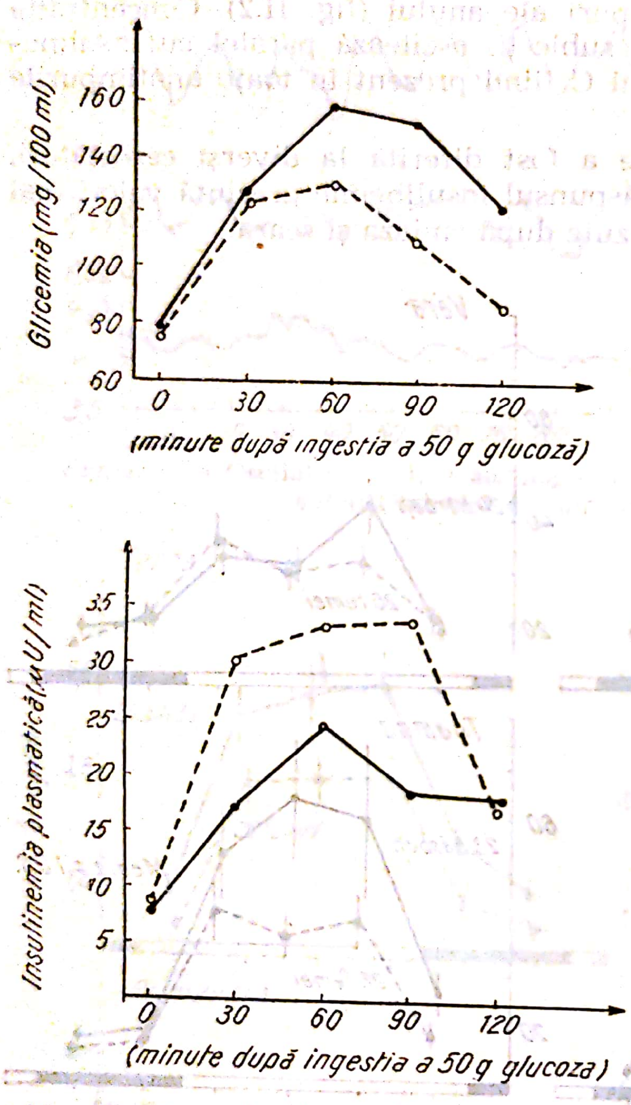


Fig. II.4 — Variația circadiană a răspunsului glicemic și insulinemic înregistrat în cursul testului peroral de toleranță la glucoză:
○– – – –○ =ora 09
●———● =ora 20

După Wojtezak-Jaroszova (5), răspunsul insulinemic mai mare în cursul dimineții s-ar explica prin existența unei cantități mai mari de insulină în celulele betapancreatice dimineața. La această cantitate mai mare se ajunge datorită stocării insulinei în celula beta-pancreatică pe parcursul postului nocturn. Totuși, această explicație, cel puțin în lumina unor studii la care ne vom referi mai jos, nu pare să corespundă realității, care este mult mai complexă.

Freinkel și colab. (6) au examinat 11 bărbați tineri sănătoși supuși la post timp de 3—4 zile. La aceștia, după o scădere inițială, glicemia s-a menţinut constantă pe toată durata studiului. În schimb, insulinemia a variat după un ritm circadian, iar valorile cele mai mari au fost înregistrate dimineaţa între orele 7,00—8,00.

În timpul postului, conţinutul în insulină al celulelor beta-pancreatice este crescut.

Pe de altă parte însă, eliberarea de insulină ca răspuns la stimulul glicemic este redusă şi de asemenea biosinteza bazală de insulină este diminuată (7).

Din datele prezentate este de reţinut că există o variaţie a raportului insulinemie/glicemie, care are valori mai mari dimineaţa scăzînd după amiază şi seara.

Acest raport furnizează informaţii privind sensibilitatea celulei beta-pancreatice la stimulul glicemic: cu cît sensibilitatea este mai mare, cu atît şi răspunsul insulinemic va fi mai mare. Sensibilitatea crescută se traduce printr-un raport insulinemie/glicemie crescut. Un raport insulinemie/glicemie scăzut denotă scăderea sensibilităţii beta-pancreatice la stimulul glicemic.

Jarett (8), consideră că secreţia mai mare de insulină dimineaţa la subiecţii normali se datorează în parte (intervine şi variaţia circadiană a sensibilităţii tisulare la insulină) unei variaţii circadiene a sensibilităţii receptorului la glucoză al celulei beta-pancreatice (mai mare dimineaţa, mai mică seara). Variaţia răspunsului insulinemic în cursul zilei nu este legată de variaţia circadiană a resorbţiei intestinale a glucidelor sau a răspunsului hormonilor gastrointestinali. Aceasta a putut fi demonstrată prin efectuarea testului de toleranţă la glucoză în varianta sa intravenoasă (9; 10; 11), care a evidenţiat aceeaşi variaţie a răspunsului insulinemic.

Reducerea răspunsului celulei beta-pancreatice în cursul după-amiezei şi serii a fost demonstrată şi cu alţi stimuli: tolbutamid, glucagon.

Santeusanio şi colab. au demonstrat că răspunsul celulelor alfa- şi beta-pancreatice la testul perfuziei i.v. de arginină (0,5 g/kgcorp în 30 minute) prezintă la subiecţii normali o variaţie circadiană, fiind de asemenea mai redus seara comparativ cu dimineaţa (12). Această scădere combinată a răspunsului celulelor alfa- şi beta-pancreatice vesperală s-ar datora variaţiei diurne a unui factor ipotetic, posibil somatostatina.

La datele furnizate pînă acuma, se adaugă informaţiile culese din studiile în care funcţia beta-insulară a fost substituită la diabeticii insulinodependenţi printr-un pancreas artificial (Biostator).

Trovati şi colab. (13) au studiat nouă diabetici insulinodependenţi menţinuţi 60 de ore pe un „pancreas artificial“ (Biostator). Aceştia au primit pe parcursul studiului trei mese pe zi: de 200 Kcal. dimineaţa, 1 000 Kcal. la prînz şi 750 Kcal. seara, cu un conţinut mediu de carbohidraţi de 25, 100 respectiv 80 g. În acest timp, glicemia a fost menţinută la toţi subiecţii, prin intermediul pancreasului artificial, în jur de 90 mg% înainte de mese şi 120 mg% după mese.

Cantitatea de insulină administrată de Biostator nu a variat semnificativ la cele trei mese, în ciuda faptului că dimineaţa cantitatea de carbohidraţi a fost mult mai mică (25 g faţă de 100 la prînz şi 80 g seara).

Raportul insulină/carbohidraţi a fost semnificativ mai mare după masa de dimineaţă comparativ cu cea de prînz şi seara.

Clarke și colab. (14) au studiat necesitățile bazale de insulină la șase diabetici insulinodependenți între orele 24,00 și 9,00. În tot acest timp, pacienții, aflați sub controlul unui pancreas artificial, au dormit. Aparatul a menținut la fiecare pacient o glicemie constantă (în jur de 100 mg%) pe durata celor nouă ore a studiului.

Necesarul mediu orar de insulină a fost constant pentru fiecare subiect între orele 24,00 și 6,00 (12±0,5 mU/kgcorp/oră) dar s-a dublat între orele 6,00 și 9,00 (23±mU/kgcorp/oră). Creșterea necesarului de insulină între orele 6,00 și 9,00 a fost concomitentă cu variația circadiană a cortizolului plasmatic, care a crescut de la 2,4±0,5 µg/ml la ora 24,00 la 13,2±1,4 µg la orele 6,00 (valori medii). Nu s-a observat o corelație cu nivelul plasmatic al glucagonului sau hormonului de creștere. Majorarea necesarului de insulină în cursul dimineții la diabeticii insulinodependenți a fost atribuită creșterii cortizolemiei. Ulterior însă, s-a demonstrat că variația circadiană a necesarului de insulină la diabetici insulinodependenți nu poate fi explicată prin variația cortizolemiei (15).

Nu s-a putut corela creșterea necesarului de insulină dimineața nici cu alte variabile bioumorale (catecolamine, hormon de creștere, glucagon).

Pe de altă parte, Biostator-ul spre deosebire de celula beta-pancreatică nu poate prezenta o variație circadiană a sensibilității la stimulul glicemic (cel puțin aparatele construite pînă în prezent).

În această situație, pare logic să se susțină o modificare a sensibilității la insulină a țesuturilor periferice, care scade în cursul dimineții și explică astfel necesitățile crescute de insulină în acest moment al zilei.

Acest fenomen, în al cărui cadru se constată, atît la diabetici (tip 1 și tip 2) cît și la normali, creșterea glicemiei și a necesarului de insulină între orele 5—9 dimineața, a fost ulterior denumit „dawn fenomenon“ (fenomenul zorilor). El survine în absența unei hipoglicemii anterioare. (31) În geneza lui este incriminată secreția pulsatilă a hormonului de creștere (GH) care atinge niveluri maxime în timpul somnului de noapte, în jurul orei 1,00 noaptea, după care scade treptat. Efectul antiinsulinic al GH se manifestă tardiv, după cel puțin 2—3 ore de la creșterea nivelului său plasmatic și determină creșterea producției hepatice de glucoză concomitent cu scăderea sensibilității tisulare la insulină. Aceste efecte duc la creșterea glicemiei și necesarului de insulină în primele ore ale dimineții (16).

Între orele 5,00—9,00 dimineața survine și o creștere cu aproximativ 30% a clearance-ului insulinei. Participarea acestui proces la producerea fenomenului „dawn“ este însă dubitabilă.

Intensitatea fenomenului „dawn“ este variabilă la acelaș individ. Acest fapt trebuie avut în vedere cînd se încearcă corectarea hiperglicemiei matinale prin mărirea dozei de insulină deoarece pot apare hipoglicemii nocturne cu asocierea efectului Somogyi.

Ritmul circanual. Nicolau și colab. (17) au descris o ritmicitate circaanuală a insulinemiei cu valori crescute toamna și primăvara (fig. II.5). Autorii semnalează de asemenea o variație circanuală a peptidului C, înregistrată paralel cu insulinemia, la aceeași subiecți (fig. II.6).

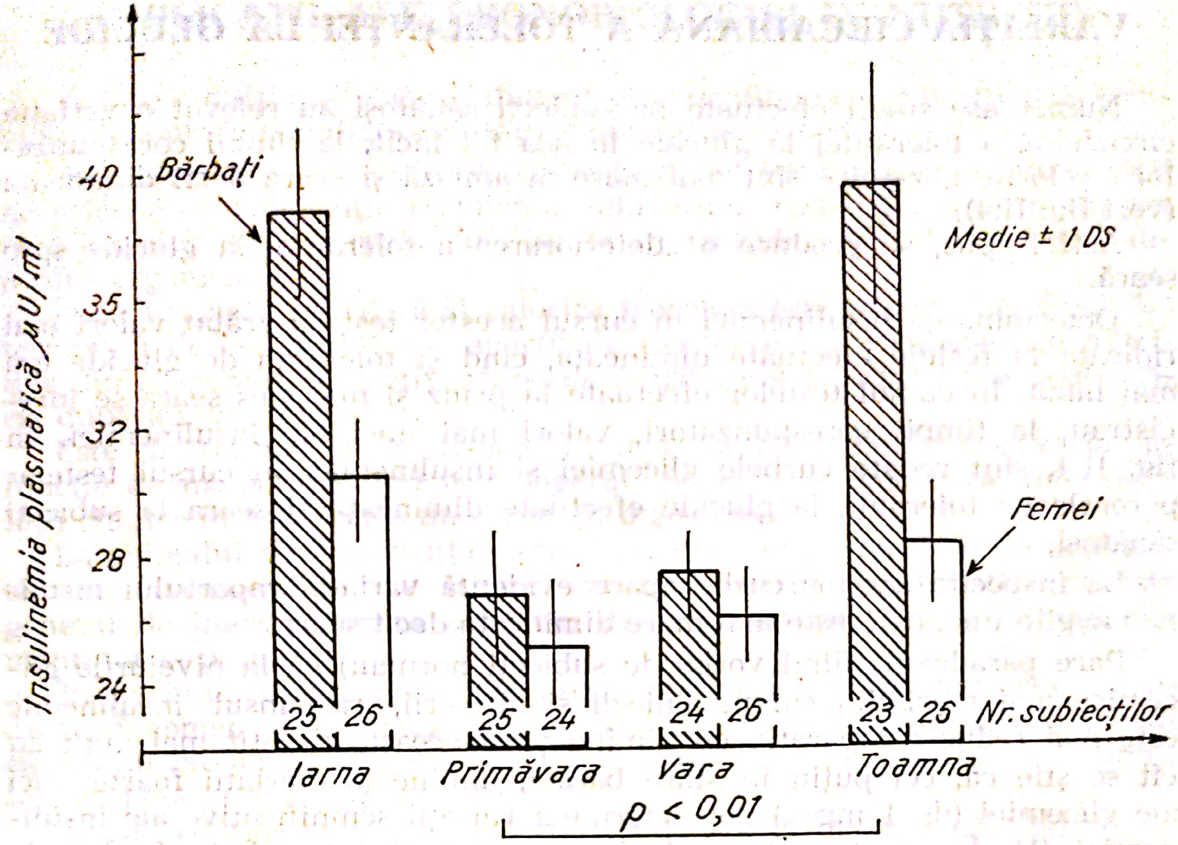


Fig. II.5 — Variația circanuală a mesorului circadian insulinemic.

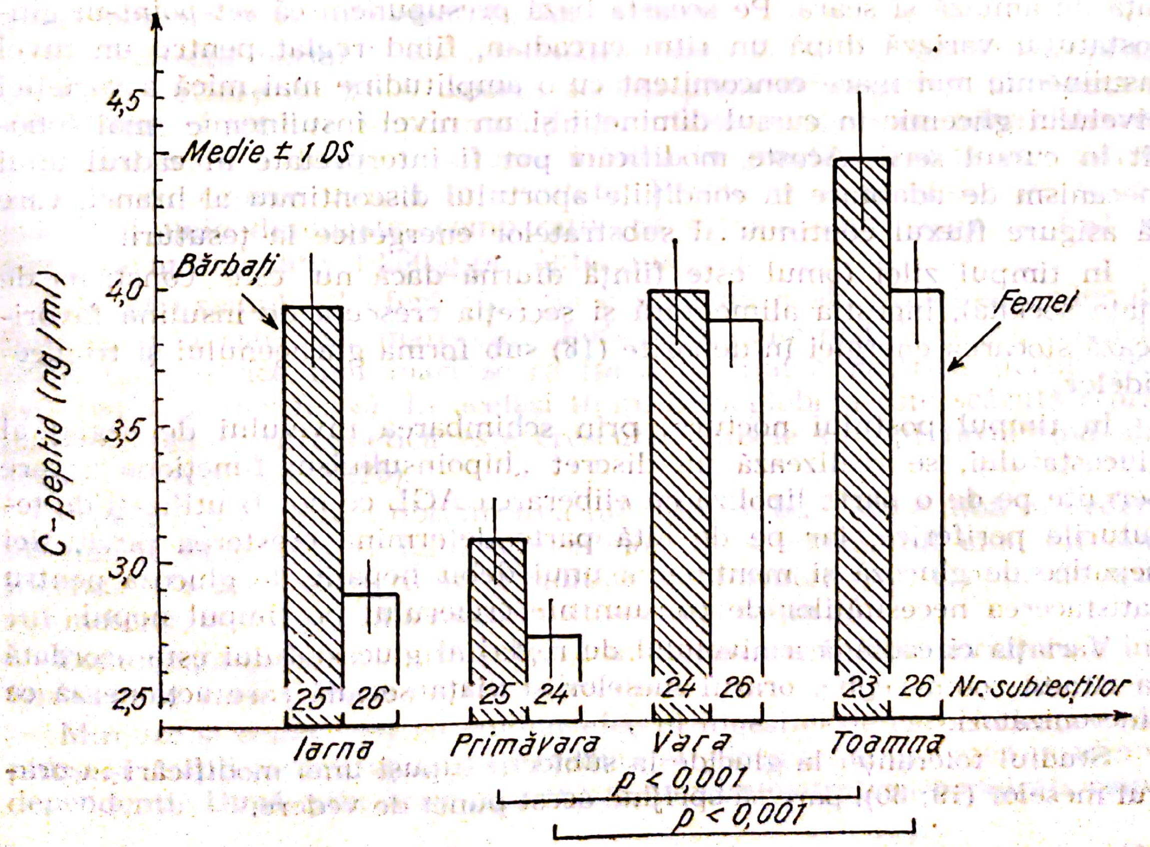


Fig. II.6 — Variația circanuală a mesorului circadian peptid C.

VARIAŢIA CIRCADIANĂ A TOLERANŢEI LA GLUCIDE

Numeroase studii efectuate pe subiecţi sănătoşi au relevat o variaţie circadiană a toleranţei la glucide în aşa fel încît, la timpii corespunzători, valorile glicemice sînt mai mare la amiază şi seara decît dimineaţa (vezi fig. II.4).

Astfel spus, se produce o „deteriorare“ a toleranţei la glucide spre seară.

Determinarea insulinemiei în cursul acestor teste a arătat valori mai ridicate la testele efectuate dimineaţa, cînd şi toleranţa de glucide era mai bună. În cursul testelor efectuate la prînz şi mai ales seara se înregistrau, la timpii corespunzători, valori mai mici ale insulinemiei. În fig. II.4, sînt redate curbele glicemiei şi insulinemiei în cursul testelor perorale de toleranţă la glucide efectuate dimineaţa şi seara la subiecţi sănătoşi.

La inspecţia acestor curbe apare evidentă variaţia raportului insulinemie/glicemie, care este mai mare dimineaţa decît seara.

Pare paradoxal (fiind vorba de subiecţi normali) că la nivelurile glicemice mai mari din cursul amiezii şi al serii, răspunsul insulinemic este mai redus comparativ cu dimineaţa şi aceasta cu atît mai mult cu cît se ştie că, cel puţin în stare bazală, dimineaţa variaţii foarte mici ale glicemiei (de 1 mg%) pot determina variaţii semnificative ale insulinemiei (1). În acest context, devine aparent că interrelaţia *feed-back:* glicemie—răspuns insulinemic are un nivel de reglare diferit dimineaţa faţă de amiază şi seara. Pe această bază presupunem că *set-point*-ul glucostatului variază după un ritm circadian, fiind reglat pentru un nivel insulinemic mai mare concomitent cu o amplitudine mai mică a variaţiei nivelului glicemic în cursul dimineţii şi un nivel insulinemic mai coborît în cursul serii. Aceste modificări pot fi interpretate în cadrul unui mecanism de adaptare în condiţiile aportului discontinuu al hranei, care să asigure fluxul continuu al substratelor energetice la ţesuturi.

În timpul zilei (omul este fiinţă diurnă dacă nu este constrîns de viaţa socială), ingestia alimentară şi secreţia crescută de insulină favorizează stocarea energiei în depozite (18) sub forma glicogenului şi trigliceridelor.

În timpul postului nocturn, prin schimbarea nivelului de reglaj al glucostatului, se realizează un discret „hipoinsulinism funcţional“, care permite pe de o parte lipoliza cu eliberarea AGL ce pot fi utilizaţi de ţesuturile periferice, iar pe de altă parte determină creşterea producţiei hepatice de glucoză şi menţinerea unui debit hepatic de glucoză pentru satisfacerea necesităţilor de consum ale creierului pe timpul nopţii.

Variaţia circadiană a nivelului de reglaj al glucostatului este acordată la ritmul somn-veghe, orarul meselor şi viaţa socială care acţionează ca sincronizatori.

Studiul toleranţei la glucide la subiecţii supuşi unei modificări în orarul meselor (19; 30), pare să sprijine acest punct de vedere.

IMPLICAŢII ALE CRONOBIOLOGIEI ÎN NUTRIŢIE

Valoarea nutritivă a unui aliment este rezultanta compoziţiei în principii alimentare şi a digestibilităţii alimentului respectiv.

Se poate vorbi de o valoare calorică şi nutritivă teoretică atunci cînd ne referim la compoziţia chimică a alimentului respectiv, şi de o valoare calorică şi nutritivă reală cînd se ia în consideraţie interacţiunea aliment—organism.

Dacă valoarea nutritivă şi calorică teoretică este invariabilă, fiind determinată de compoziţia şi raporturile existente între substanţele nutritive din alimentul respectiv, valoarea nutritivă şi calorică reală poate varia după un ritm circadian.

Este de reţinut că biodisponibilitatea unui aliment poate varia în funcţie de momentul cînd este ingerat. Aceasta se datorează unor oscilaţii ritmice în activitatea unor funcţii digestive.

La animalul de experienţă, s-au descris ritmuri circadiene în activitatea unor enzime digestive. Ritmul activităţii enzimelor digestive nu este generat de ingestia ciclică a hranei deoarece ele persistă şi la animalul menţinut la post.

În general, postul prelungit nu afectează major bioritmurile circadiene, fenomen definit sub numele de efect Chossat (Chossat a observat că ritmul circadian al temperaturii cloacale persistă la porumbeii ţinuţi la post pînă la moartea acestora).

Aceste ritmuri sînt însă sincronizate de orarul meselor (20; 21).

Existenţa unui ritm circadian al activităţii unor enzime digestive implică variaţii în procesul de digestie şi absorbţie al alimentelor, ceea ce poate induce variaţii ale efectului lor metabolic.

La subiecţii normali, s-a administrat timp de 7 zile un singur prînz pe zi, în valoare de 2 000 calorii; acelaşi prînz administrat dimineaţa a determinat o scădere importantă în greutate, în timp ce administrarea prînzului seara a dus la o scădere minoră în greutate, iar la unii din ei chiar la o creştere uşoară în greutate. Pierderea în greutate pe seama prînzului unic dimineaţa, comparativ cu prînzul unic seara, a fost în medie de aproximativ 1 200 g pe săptămînă (22).

Un alt exemplu îl oferă variaţia circadiană a absorbţiei sărurilor de fier. Aceasta este mai mare cînd fierul este administrat seara, datorită acidităţiii gastrice mai mari seara (prin aciditatea gastrică fierul feric este redus la fier feros). În acelaşi timp, hemoglobina este scăzută seara, iar activitatea eritropoetică este crescută, ambele situaţii favorizînd absorbţia fierului seara (25).

Prin urmare, pentru optimizarea nutriţiei trebuie să se aibă în vedere nu numai cantitatea şi felul alimentelor, ci şi momentul cînd ele sînt ingerate. Cu aceeaşi cantitate şi calitate a alimentelor, în funcţie de orarul meselor, se poate obţine mai mult sau mai puţin.

Compoziţia prînzului influenţează unii parametrii bioumorali cu o intensitate ce variază după un ritm circadian.

Mirouze şi colab. (24) au studiat efectul ingestiei de carbohidraţi complecşi şi simpli asupra ritmului circadian al glicemiei la diabetici insulinodependenţi. După prînzurile la care s-au administrat carbohidraţi complecși, oscilațiile glicemiei au fost mai mici decît după cele la care s-au administrat carbohidrați simpli. După prînzurile cu carbohidrați simpli, oscilațiile glicemiei au fost mai mari cînd aceștia au fost administrați dimineața, față de cazurile în care au fost administrați după amiaza, cînd nu a existat o diferență semnificativă față de răspunsul la prînzurile cu carbohidrați complecși. În concluzie, autorii propun optimizarea dietei în diabet prin administrarea carbohidraților complecși la mesele din prima parte a zilei (orele: 8,00, 10,00, 12,00), iar carbohidrații simpli la mesele din a doua parte a zilei (orele: 16,00, 18,00, 21,00).

Răspunsul hormonal (glucagon, insulină) nu depinde numai de compoziția și cuantumul caloric al prînzului, ci și de momentul în care este ingerat.

Bazin și colab. (25; 26) au demonstrat că pentru un prînz cu valoare calorică fixă, administrat odată pe zi, fie dimineața, fie seara, răspunsul insulinemic este mai mare după prînzul administrat dimineața.

Menținînd constante valoarea calorică și conținutul în substanțe nutritive, dar redistribuind proporția de alimente la cele trei prînzuri (fie prînz unic luat dimineața ori la amiază sau seara, fie 60% din calorii dimineața, 30% la prînz și 10% seara și apoi în secvență inversă), aceiași autori au observat modificări în ritmul secreției de glucagon și insulină cît și al unor parametri bioumorali (colesterol, trigliceride, VLDL, proteine, chilomicroni), ceea ce implică o modificare a fluxului substratelor prin căile metabolice.

Consumul ciclic al hranei determină o secreție ciclică de insulină. După cum se știe, insulina facilitează captarea aminoacizilor în țesuturi. Secreția ciclică a insulinei determină, la rîndul ei, o fluctuație a nivelului aminoacidemiei. Aceasta provoacă modificări ciclice în nivelul captării cerebrale a unor aminoacizi, ca triptofanul (folosit pentru sinteza serotoninei) și tirozina (necesară pentru sinteza dopaminei și norepinefrinei). Prin aceasta este posibil ca orarul meselor să influențeze ritmul sintezei cerebrale de serotonină, dopamină, norepinefrină (Wurtman R. J., cit. de 27).

În felul acesta, prin releu neuronal, hormonal sau neuroendocrin, orarul meselor constituie un important factor de sincronizare pentru diferite funcții metabolice.

Implicațiile ce decurg sînt diverse și deosebit de importante.

Datele cele mai numeroase în această privință provin din studiile pe animale de experiență (în genere șobolani).

Nagai și colab. (28) au studiat ritmul fosfoenolpiruvatcarboxikinazei (PEPK), enzimă-cheie în gluconeogeneză, în ficatul și rinichiul de șobolan și au arătat că activitatea ei variază după un ritm circadian influențat de orarul meselor. În condiții obișnuite de hrană (șobolanul se hrănește noaptea), PEPK hepatică prezintă o activitate maximală seara și minimă dimineața, pe cînd PEPK renală are activitatea maximală la miezul nopții și minimală la amiază. Decalînd orarul meselor s-a produs o decalare corespunzătoare în activitatea acestor enzime. Concluzia este că ingestia alimentară are efecte opuse pe ritmul enzimelor din cele două organe. Pentru PEPK hepatică activitatea scade în timpul alimentației, pe cînd PEPK renală prezintă o creștere a activității în timpul alimentației.

Studiul sprijină ideea că orarul ingestiei alimentelor poate produce o modulare variată a ritmului activității enzimatice în diferite organe. Din datele prezentate pînă acum, apare posibilitatea ca prin modificarea modelului alimentar (orarul, valoarea calorică și structura nutritivă a meselor), să se inducă modificări în ritmurile biologice ale unor funcții variate, cum ar fi: ritmul diviziunii celulare, ritmul responsabilității celulelor țintă la medicamente, hormoni, substanțe toxice.

Parte din aceste posibilități au putut fi verificate experimental pe șobolan, la care ritmul circadian al sintezei DNA în măduva osoasă, duoden și splină pot fi sincronizate cu orarul meselor (29).

BIBLIOGRAFIE — Implicații cronobiologice în diabetul zaharat și nutriție

1. **Lang D. A., Mattheurs D. R., Peto J., Turner R. C.** — Cyclic oscillations of basal plasma glucose and insulin concentration in human beings, N. Engl. J. Med., 1979, 301, 1 023—1 027.
2. **Nicolau Graziella Yvonne, Haus E., Lakatua D. J., Bogdan C., Popescu M., Petrescu E., Lackett-Lundun L., Stela P.** — Circadian and circannual variations in plasma immunoreactive insulin (IRI) and C-peptide concentrations in elderly subjects, Rev. Roum. Méd. Endocrinol., 1983, 21, 244—255.
3. **Malherbe C., De Gaspero M., De Hertog R., Hoet J. J.** — Circadian variations of blood sugar and plasma insulin levels in man, Diabetologia, 1969, 5, 397—407.
4. **Jarrett R. J., Baker I. A., Keen H., Oakley N. W.** — Diurnal variation in oral glucose tolerance: blood sugar and plasma insulin levels morning, afternoon and evening, Brit. med. J., 1972, 1, 199—201.
5. **Woitezak-Jaroszova J.** — Physiological and clinical aspects of circadian variations in glucose tolerance, Chronobiologia, 1977, 4, 363—384.

5 bis. **Lang D. A., Matthews D. R., Burnett M. and Turner R. C.** — Brief irregular oscillations of basal plasma insulin and glucose concentrations in diabetic man, Diabetes, 1981, 30, 435—439.

6. **Freinkel N., Mager M., Vinnick L.** — Cyclicity in the interrelationships between plasma insulin and glucose during starvation in normal young men, J. Lab. Clin. Med., 1968, 71, 171—178.

6. bis. **Matthews D. R., Naylor B. A., Jones R. G., Ward G. M. ano Turner R. C.** — Pulsatile insulin has greater hypoglpcemic effect than continuous delivery, Diabetes, 1983, 32, 617—621.

7. **Gagerman E.** — Effects of fasting on insulin biosynthesis and B-cell granulation in isolated islets of Langerhans in mice, Diabetologia, 1981, 21, 272 (abstract).
8. **Jarett R. J.** — Circadian Variation in blood glucose levels, in glucose tolerance and in plasma insulin levels, Acta diabet. lat., 1972, 9, 263—275.
9. **Whichelow M. J., Sturge R. A., Keen H., Jarrett R. J., Stimmler L., Grainger S.** — Diurnal variation in response to intravenous glucose, Brit. med. J., 1974, 488—491.
10. **Caroll K. F., Nestel P. J.** — Diurnal variation in glucose tolerance and in insulin secretion in man, Diabetes, 1973, 22, 333—348.
11. **Coscelli C., Alpi O., Butturini U.** — The response of glucose insulin and FFA to intravenous glucose and glucagon in elderly subjects in the course of morning and afternoon tests, Chronobiologia, 1978, 5, 387—390.
12. **Santeusanio F., Massi-Benedetti M., Filippone B.** and al. — Diurnal variation of pancreatic A and B cells function in response to arginine, Chronobiologia, 1977, 3, 148 (abstract).

13. **Trovati M., Bruno A., Lorenzati R.** and al. — Preprandial and postprandial variations of insulin sensitivity in different times of the day assessed by the artificial pancreas in type I diabetics, Chronobiologia, 1981, 8, 333.

14. **Clarke W. L., Haymond M. W., Santiago J. V.** — Overnight basal insulin requiments in fasting insulindependent diabetics, Diabetes, 1980, 29, 78—80.

15. **Bright G. M., Melton T. W., Rogol A. D. and Clarke W. L.** — Failure of cortisol blockade to inhibit early morning increases in basal insulin requirement in fasting insulin-dependent diabetics, Diabetes, 1980, 29, 662—664.

16. **Campbell P. J., Bolli G. B., Cryer P. E. and Gerich J. E.** — Pathogenesis of the dawn phenomenon in patients with insulin-dependent diabetes mellitus: accelerated glucose production and impaired glucose utilization due to nocturnal surges in growth hormone secretion, N. Engl. J. Med., 1985, 312, 1473—1779.

17. **Nicolau Graziella Yvonne** and al. — Circadian variations in plasma immunoreactive insulin (IRI) and C-peptide concentrations in adult onset (Type II) diabetes mellitus, Rev. Roum. Med. Endocrinol., 1984, 22.

18. **Felber J. P., Facot E., Thieband D., Malder E., Jequier E.** — The effect of different levels of insulinaemia on carbohydrate metabolism, Diabetologia, 1981, 21, 269 (abstract).

19. **Trenchard P. M., Jennings R. D.** — Diurnal variation in glucose tolerance and its reversal by lengthened fasting, Brit. med. J., 1974, 640—642.

20. **Suda M., Saito M.** — Rhythmic changes of digestive activities of rat small intestine, Chronobiologia, 1976, 1, 80.

21. **Becciolini A., Romano S., Forciani S., Buricchi L., Benucci A., Casati V.** — Circadian rhythms of some small intestinal enzymes, Chronobiologia, 1977, 4, 2, 100.

22. **Halberg J., Halberg E., Halberg F.** — Nonobese mammals pair-fed or of free choise diets may by what they eat but body weight and internal circadian timing are rhythmometrically specificable functions of when they eat, Chronobiologia, 1976, 3, 1, 77.

23. **Tarquini B., Ciapini A., De Scalzi M., De Leonardis V., Benvenuti F., Comparini T., Romano S., Cagnoni M.** — Diurnal variation of iron absorbtion in healthy human subjects, Chronobiologia, 1978, 5, 2 208.

24. **Mirouze J., Monnier L., Othoniel M. F., Borderies A., Monnier M. P., Gauthier N.** — Influence of circadian changes in food intake of complex and simple sugars upon blood glucose circadian rthythms in insulin dependent diabetics, Chronobiologia, 1978, 5, 2, 206.

25. **Tonnu N. T.** — Redistributing proportions of food at conventional meal times, reschedules differentially hormones and substrats involved in energy metabolism, Chronobiologia, 1978, 5, 2, 203.

26. **Bazin R., Apfelbaum M., Assan R.** and al. — Tuning of meals manipulate amplitude and acrophase of circadian rhythms in human plasma insulin, Chronobiologia, 1978, 5, 2, 203—204.

27. **Angeli A.** — Rhythmic functions in biological systems, Chronobiologia, 1976, 3, 1.

28. **Nagai K., Kida K., Nakagawa H.** — Circadian rhythm of metabolism as influenced by changes of feeding pattern, Chronobiologia, 1976, 3, 1.

29. **Scheving L. E., Burns E. R., Pauly J. E.** and al. — Meal scheduling cellular rhythms and chronotherapy of cancer, Chronobiologia, 1976, 3, 1, 80.

30. **Mincu I., Lichiardopol R., Popa E., Rodica Străchinariu** şi colab. — Modificări ale variaţiei circadiene a răspunsului insulinemiei şi AGL la ingestia alimentară, induse prin modificarea dietei la un lot de obezi, Comunicare la al X-lea Simpozion naţional „Zilele de diabetologie", Tîrgu-Mureş, 25—26 mai, 1984.

31. **Schmidt M. I., Hadji-Georgopoulos A., Rendell M., Margolis S., Kowarski A.** — The dawn phenomenon, an early morning glucose rise: implications for diabetic intraday blood glucose variation, Diabetes Care, 1981, 4, 579—585.

CAPITOLUL III

DIABETUL ZAHARAT

IIIA. BAZELE FIZIOLOGICE ALE SECREȚIEI ȘI ACȚIUNII INSULINEI

PANCREASUL ENDOCRIN

ANATOMIA PANCREASULUI ENDOCRIN

Atît pancreasul exocrin, cît și cel endocrin se dezvoltă ca muguri dorsali și ventrali din celulele diverticulilor duodenal și hepatic.

Structura morfologică. Insulele Langerhans reprezintă aproximativ 1—2% din greutatea pancreasului (care cîntărește la adultul normal în jur de 100 g) și sînt concentrate mai ales în coada pancreasului; sînt în număr de circa 2 milioane. Dimensiunea lor variază între 50 și 200 μ. Insulele mai vechi sînt circumscrise de o capsulă groasă de țesut colagen dens, care le izolează de țesutul exocrin; insulele mai recente sau pe cale de formare sînt mărginite de un strat subțire, discontinuu, de fibre conjunctive tinere (6).

Celula insulară este înconjurată de o membrană plasmatică continuă pe care se suprapun desmozomii, care se atașează de membrana plasmatică a celulelor vecine (desmozomul, element de aderență intercelulară, este format dintr-o placă densă citoplasmatică, subiacentă celei a membranei celulare) (7).

Pe baza caracteristicilor lor ultrastructurale, s-au identificat cinci tipuri de celule: (A) (alfa), B (beta), C (sau III), D (sau IV) și E (sau V).

Gepts și Le Compte (12) propun o altă denumire: A (secretă glucagon); B (secretă insulină); D (secretă somatostatin); PP (secretante de *pancreatic polipeptid*), D_1 (secretă VIP — vilikinina — *vasoactive intestinale polipeptid*); S (secretă secretina); G (secretă gastrina); P (secretă bombesina); C (secretă peptide biogene active). În ce privește repartiția lor, în capul pancreasului s-ar găsi 75% celule PP, 21% celule B, 2% celule D și numai 1% celule A; în corpul și coada pancreasului sînt 85% celule B, 11% celule A, 3% celule D, 1% celule PP.

Noi păstrăm pentru descriere vechea clasificare iar din aceasta ne interesează în mod deosebit celulele A, B și D.

1. Celulele A (alfa) sînt localizate în special la periferia insulei sau lîngă capilare și reprezintă aproape 20% din totalitatea celulelor insulare. Citoplasma lor, cu aspect închis, conține granule rotunde, omogene, fine, concentrate spre polul capilar al celulei. Celulele A au o mărime de 350—450 μm și sînt secretoare de glucagon.

2. Celulele B (beta), secretoare de insulină reprezintă aproape 75—80% din cantitatea totală de celule insulare. Conținutul lor este bogat în reticul endoplasmatic care conferă citoplasmei un aspect mai dens decît cel al celulelor alfa. Nucleul lor rotund sau ovalar este dens și ușor zimțat; unele celule au 2—3 nuclei. Sînt separate de capilare prin două membrane bazale distincte, între care se află un spațiu cu dimensiuni variabile în care se găsesc fibre nervoase adiacente la membrana plasmatică. Capilarele insulare au un endoteliu fenestrat (7).

Granulele beta sînt înconjurate de o membrană netedă care formează un fel de sac; între pereții sacului și granule există un mic spațiu. Mitocondriile sînt răspîndite pe tot cuprinsul citoplasmei fiind mai mici decît cele observate la celulele acinoase. Citoplasma mai conține din abundență reticul endoplasmatic dispus lamelar. Complexul Golgi este situat de obicei perinuclear.

În studii ultrastructurale, Malaisse și colab. (5), Orci și colab. (8) ș.a. au pus în evidență un citoschelet format din microtubuli situați în imediata vecinătate a granulelor beta. Aceștia conțin o substanță „actin-*like*“ și merg pînă la membrana plasmatică.

Membrana celulară plasmatică este formată din trei straturi: un strat exterior, format din complexe protein-glucidice, denumit înveliș celular; un strat mijlociu — membrana plasmatică propriu-zisă — bogată în proteine și lipide; un strat interior alcătuit din microfilamente „actin-*like*“ (stratul microfilamentos compus din filamente unice, mici, de origine conjunctivă) (7).

3. Celulele C (tip III) au fost găsite destul de rar și numai la periferia insulelor. Au o formă alungită, fiind înconjurate de celulele beta, cu care se interpătrund și cu care sînt unite în unele locuri prin desmozomi. Nucleul este similar cu cel al celulelor beta. Reticulul endoplasmatic este compus din saci plați, așezați în jurul nucleului. Granulele secretorii prezintă o marcată polaritate vasculară, au un diametru de 450—800 mμ și nu se aseamănă cu celulele A, ci mai mult cu celulele secretorii de gastrină ale mucoasei gastrice și duodenale. Lombsky (11) a demonstrat că ele secretă gastrina. Se întîlnesc în număr mare în sindromul Zollinger-Ellison.

4. Celulele D (de tip IV) sînt localizate în vecinătatea celulelor A, cu care au asemănări structurale. Ele conțin granule omogene, electrodense, cu mărime ce variază între 350—500 mμ și cu o marcată polaritate vasculară. Celule asemănătoare au fost găsite și în mucoasa gastrică și duodenală. Celulele D secretă somatostatin.

5. Celulele E (de tip V) sînt extrem de rare și nu se limitează la insule. Se găsesc printre celulele A, acumulate spre polul vascular. Conțin granule secretorii mici (150—300 mμ) și un nucleu rotund, oval, închis într-un sac neted. Seamănă cu celulele secretorii de serotonină descrise de Orci și colab. (8) în tractul gastrointestinal.

Toate celulele insulare au o inervație colinergică și adrenergică, fiecare nerv fiind învelit în membrana celulei insulare.

CONTROLUL NEUROLOGIC AL PANCREASULUI ENDOCRIN

Nervii pancreatici provin din plexurile celiac și mezenteric superior și conțin trei tipuri de fibre (6):

— fibre parasimpatice din trunchiul vagal;
— fibre simpatice din nervii splanhnici mici și mijlocii;
— fibre aferente plecînd din organ.

Controlul nervos al pancreasului exocrin este mai bine cunoscut decît cel al pancreasului endocrin.

Elementele nervoase sînt mai frecvente la periferia insulelor unde formează plexul periinsular. Fibrele nervoase pătrund și în centrul insulelor, împreună cu vasele sau independent.

Distanța dintre terminațiile nervoase și celulele secretorii insulare a fost estimată la 300 Å (4). Recent, s-a observat existența unor interspații joncționale între terminațiile nervoase și celulele beta (8).

Acțiunea sistemului nervos vegetativ asupra secreției de insulină a fost menționată încă din 1925 de Beritton și în 1927 de Barre care au arătat că stimularea vagală crește secreția de insulină. Mai recent, s-a stabilit că stimularea vagală a secreției de hormoni intestinali are același efect. Stimularea electrică a nervilor splanhnici crește secreția de glucagon a celulelor A (1).

Acțiunea sistemului nervos central a fost descoperită de către C. Bernard (1849), care prin stimularea planșeului ventriculului IV a obținut o hiperglicemie. De fapt, fiecare nucleu cerebral este implicat în diferitele metabolisme. Stimularea electrică a hipotalamusului ventrolateral (VLH) scade glicemia, crește insulinemia plasmatică și duce la eliberarea unui factor umoral care provoacă secreția de insulină pancreatică. Stimularea electrică a nucleilor ventromediali (VMH) scade insulinemia la șobolani și crește glucagonul plasmatic (2). Distrugerea bilaterală a VLH se soldează cu un nivel scăzut de insulină. Distrugerea bilaterală a VMH duce la hiperinsulinism cronic, la hipertrofia insulelor Langerhans și la creșterea de celule B (10).

În concluzie, stimularea VLH favorizează hipersecreția de insulină, iar stimularea VMH inhibă secreția de insulină și facilitează secreția de glucagon.

Reflexe neurogene. Una dintre funcțiile majore ale pancreasului endocrin este aceea de a controla nivelul și rata de utilizare a metaboliților din organism. Unele reflexe secretorii ale glandei s-au creat prin excesul, deficiența sau modificarea rapidă a acestor parametri. Orice schimbare de concentrație a glucozei din SNC afectează reflex funcția pancreasului endocrin.

Deși creierul ca întreg este capabil să ia și să utilizeze glucoza independent de insulină, este dovedit faptul că insulina crește consumul de glucoză de către celulele nervoase.

Woods (10), prin introducerea insulinei în cisterna mare la cîinele anesteziat, obține hipoglicemie cu hiperinsulinism. Vagotomia suprimă acest răspuns. Se cunoaște de asemenea că scăderea consumului de glucoză de către unele teritorii ale SNC conduce la o creştere reflexă şi rapidă a glicemiei mediată în parte prin suprarenale; creşterea consumului de glucoză în alţi centri determină o creştere a secreţiei vagale de insulină şi o scădere a glicemiei. De asemenea, există o secreţie neuroreflexă de insulină în timpul mesei, împrejurare în care insulina este secretată în cantităţi mai mari decît cele bazale. Sugestia unui prînz bogat la subiecţi în stare de hipnoză produce creşterea secreţiei de insulină (3).

Răspunsul secretor iniţial de insulină (5—10′) este de asemenea de origine neuropsihică.

În concluzie, există mai multe tipuri de secreţie insulinică mediată reflex, prin SN: insulina este secretată cînd creierul înregistrează o creştere relativă a glucozei la periferie; hrana asociată cu stimuli produce secreţia insulinei chiar în absenţa modificărilor calorice; secreţia neurală de insulină poate fi determinată şi prin stimuli de control deprinşi.

BIBLIOGRAFIE — Pancreasul endocrin

1. **Bloom R., Edwards A., Vaugham N.** — The secretory process of the endocrine pancreas, J. Clin. Invest., 1973, **53,** 1950.
2. **Frohman A., Javid R.** — The biosynthesis of insulin, Diabetes, 1967, **16,** 443.
3. **Goldfine D., Abraira P., Goldstein M.** — Factors involving insulin release, Proc. Soc. Exp. Bul. (N. Y.), 1978, **284,** 276.
4. **Kobayashi S., Fujito I.** — The endocrine pancreas, J. Zellforsch, 1969, **100,** 340.
5. **Malaisse I., Mayhew D.** — Insulin secretion, J. Clin. Invest., 1967, **46,** 1724.
6. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, Bucureşti, 1977.
7. **Mincu I., Hâncu N.** — Bolile de metabolism în practica medicală, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
8. **Orci L., Amherdt N., Neuguin C.** — The inervation of the endocrine pancreas, Science, 1973, **180,** 647.
9. **Unger R., Orci L.** — The secretory proces of endocrine pancreas, Diabetes, 1977, **26,** 241.
10. **Woods C., Porte D.** — Neurogical control of diabetes, Physiol. Rev. 1974, **54,** 596.
11. **Lomsky R., Langer F., Vortel V.** — The secretory process of pancreas, Nature (London), 1969, **223,** 618.
12. **Gepts W., Le Compte Ph.** — The pancreatic isles in diabetes, în: „Diabetes mellitus", I. Skyler, G. Cathill (sub red.), New York Medical Books, 1981.

INSULINA, PROINSULINA ŞI PEPTIDUL C (BIOSINTEZĂ, STOCAJ, STRUCTURĂ, SECREŢIE)

Biosinteza şi stocajul de insulină. Insulina se sintetizează după legile generale ale biosintezei proteice, în care intervin succesiv ADN nuclear, ARNm şi ARNt. În structura ADN nuclear, există o genă proinsulinică, care codifică hormonul (38).

Se cunoaşte astăzi structura ADN celular. În nucleul celular una dintre cele două panglici ale ADN joacă rolul unei matrice, de-a lungul căreia se formează o altă panglică complementară a unui alt acid nucleic, asemănător cu primul — acidul ribonucleic (ARN). Acest complement de ARN al genei de proinsulină (în cazul de față), denumit mesager (ARNm) iese din nucleu și pătrunde în citoplasmă, unde întîlnește unitățile funcționale ale celulei — ribozomii — angajate de data aceasta în sinteza de insulină și situate pe reticulul endoplasmatic rugos (RER). Ribozomul fixat la extremitatea panglicii ARNm, lunecă încet de-a lungul ei ca un inel „citind" informația purtată de ARNm și apoi, prin intermediul ARNt (ARN de transfer), aduce într-o ordine prestabilită moleculele de aminoacizi prezente în citoplasmă, care sînt legate și alcătuiesc lanțul polipeptidic, pe măsură ce ribozomul se deplasează pe panglica ARNm, formînd în final lanțul de proinsulină (fig. III. A.1). Acest ARNm al proinsulinei a fost identificat (39).

Noul lanț peptidic este transferat în rezervoarele RER printr-un proces cunoscut sub numele de „vectorial discharge". Cisteina se oxidează rapid în interiorul cisternei reticulului endoplasmatic, iar lanțul proinsulinic se pliseează. Legăturile disulfidice se formează foarte rapid (2).

Cercetări recente făcute cu ARNm izolat arată că produsul obținut nu este proinsulina, ci un polipeptid cu greutatea moleculară de 13 000. Între acest polipeptid, denumit de Steiner preproinsulină și proinsulina există o strînsă legătură (reacționează cu serul antiproinsulină și poate fi convertit de tripsină în insulină și C-peptid). Materialul peptidic în plus este probabil localizat la capătul N-terminal de unde poate fi îndepărtat prin clivaj triptic. Existența acestui precursor al proinsulinei dovedește că mai multe enzime mediază treptele de biosinteză (8).

Transportul lanțului proinsulinic este înfăptuit de microvezicule (MV) care înmuguresc din cisternele RER și se deplasează către aparatul Golgi. Moleculele de proinsulină rămîn sechestrate în microvezicule tot timpul migrării lor și apoi în granulele de stocaj pînă în momentul cînd are loc eliminarea acestora în curentul sanguin ca insulină și C-peptid (1). Tot acest drum durează circa o oră (15). Clark (9) reușește cu actinomicină A să blocheze complet trecerea proinsulinei în insulină. Dacă actinomicina este însă adăugată cam la 30′ după începutul perioadei de sinteză, conversia nu mai este oprită, sugerînd prin aceasta că proinsulina sintetizată, ajungînd în aparatul Golgi se transformă mai departe în insulină, conversiunea sa fiind energoindependentă. Howell (15) cu 2—4 dinitrofenol, toxic celular care inhibă formarea de ATP, reușește să inhibeze transferul proinsulinei de la RER la aparatul Golgi. Rezultă că transportul lanțului proinsulinic nou sintetizat spre aparatul Golgi (care durează circa 10′) necesită consum de energie, în timp ce transportul din aparatul Golgi spre granulele secretorii nu este energodependent și durează 40—50 de minute.

Conversiunea proinsulinei cu gr. mol. de 9 000 în molecula cu gr. moleculare mai mici — insulina cu gr. mol. de 6 000 și C-peptid cu gr. mol. de 3 000 — prin clivaj proteolitic al lanțului polipeptidic începe să apară în aparatul Golgi și este completă după cîteva ore, după ce conținutul din aparatul Golgi a fost concentrat în vacuole — adevărați saci membranari — unde apar granule secretorii mature (41).

Densitatea granulară este diferențiată după cantitatea de insulină conținută. Granulele mai tinere, care conțin o cantitate mare de proinsulină au fost denumite progranule (40).

Granulele mature prezintă o incluzie centrală densă constituită din insulină cristalină, conţin şi o cantitate de proinsulină (2—5% din cantitatea de insulină), precum şi forme intermediare de trecere a proinsulinei (PLC) şi C-peptid. Întrucît C-peptidul eliberat în procesul de conversie al proinsulinei rămîne stocat în granulele de secreţie în cantităţi

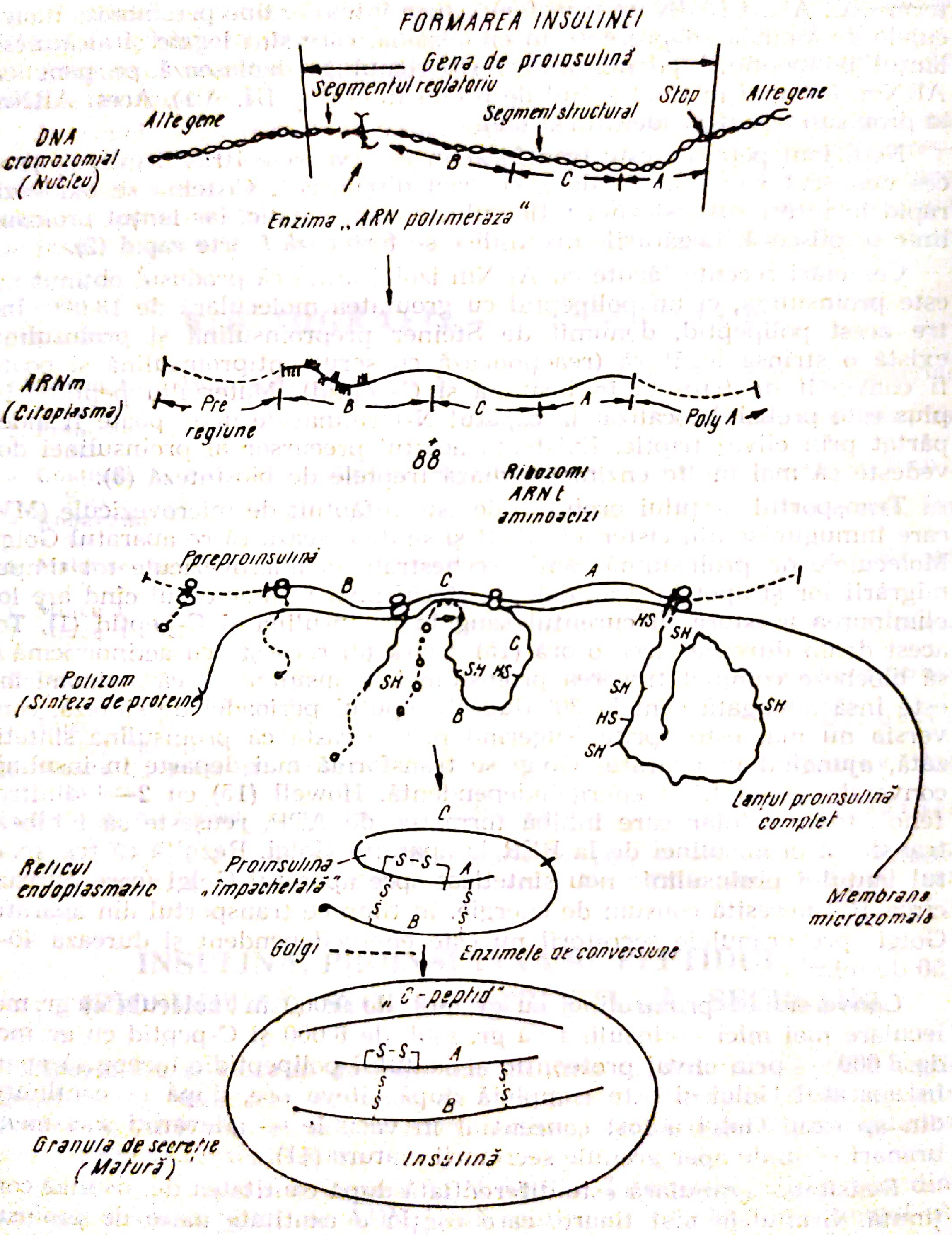

FORMAREA INSULINEI
Gena de proinsulină
Segmentul reglatoriu
Segment structural
Stop
Alte gene
Alte gene
DNA cromozomial (Nucleu)
B
C
A
Enzima „ARN polimeraza"
ARNm (Citoplasma)
Pre regiune
B
C
A
Poly A
88
Ribozomi
ARNt
aminoacizi
Ppreproinsulină
B
C
A
HS
SH
C
SH
SH HS
Polizom (Sinteza de proteine)
B
SH
HS
SH
SH
Lanţul proinsulină complet
C
Reticul endoplasmatic
Proinsulina „împachetată"
S-S
A
S S
B
S S
Membrana microzomala
Golgi
Enzimele de conversiune
„C-peptid"
S-S
A
S S
B
S S
Granula de secreţie (Matură)
Insulină

Fig. III A.1 — Schema formării moleculare a insulinei.

echimolare cu insulina, cele două peptide vor fi secretate concomitent în sînge.

Granulele beta mature sînt rotunde sau rectangulare şi au o structură cristalină cu linii ce se repetă periodic la aproximativ 50 Å. Periodicitatea de 50 Å este legată de dimensiunile formei hexamere de insulină. Granula beta matură este de fapt un microcristal de zinc-insulină înconjurat de un sac membranar neted (19). Zincul are un rol încă insuficient explorat; el se elimină odată cu insulina (este cuprins atît în molecula de insulină, cît şi în cea de proinsulină). S-ar putea ca zincul să influenţeze conversia proinsulinei în insulină. pH-ul mediului granular este în jur de 6 în granulele mature.

Numărul de granule existente în celula beta reprezintă cantitatea de insulină din celulă.

Secreţia de insulină. Sinteza de proinsulină şi clivajul acesteia pentru biosinteza insulinei nu sînt cuplate direct cu secreţia de insulină.

Studiile lui Lacy (20) cu privire la eliberarea insulinei din celula beta (prin acţiunea glucozei) pun în evidenţă faptul că sacii membranoşi care conţin granulele de insulină se deplasează iniţial spre membrana plasmatică celulară. Apoi, sacul membranos se uneşte cu membrana plasmatică, cele două membrane se topesc, iar granulele de insulină sînt eliberate extracelular şi, trecînd prin membranele bazale şi endoteliul capilar, ajung în sînge, proces ce poartă numele de *emiocitoză*. După ce granulele sînt eliberate în spaţiul extracelular, ceea ce rămîne din sacul membranos persistă sub forma unei mici concavităţi pe suprafaţa celulei.

În stare bazală (după un post de 16 ore), la un subiect normal, cantitatea de insulină imunoreactivă (IRI) care circulă în plasmă este de 5—15 μU./ml (după alţii 10—20 μU./ml plasmă). Din aceasta, o cantitate ce variază între 5—30% este proinsulină. După Turner, rata de secreţie a insulinei bazale posthepatice este de 0,5 U./oră. Considerîndu-se că ficatul extrage cam 50% înseamnă că eliberarea de insulină este de 1 U./oră (43).

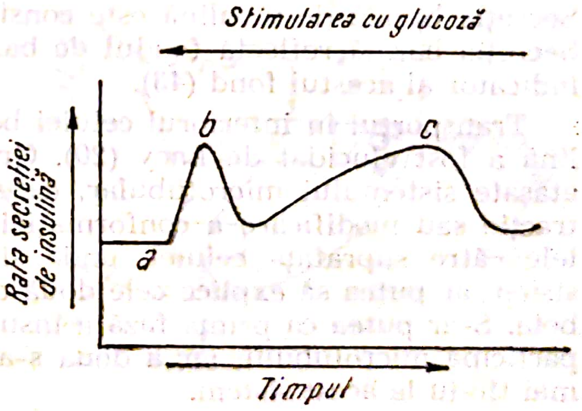


Fig. III A.2 — Efectul stimulării constante cu glucoză asupra secreţiei de insulină. Se observă cele două faze ale eliberării de insulină: prima fază — eliberarea imediată (b); a doua fază — faza tardivă (c); separarea acestor două faze de stadiul primar sau bazal (a) dinaintea stimulării cu glucoză (după Williams).

Secreţia de insulină stimulată prin glucoză are un caracter bifazic: o eliberare timpurie al cărei vîrf ajunge la un maximum de circa 5—7′, urmată de o scădere rapidă şi o eliberare întîrziată, lentă, cu un al doilea vîrf la circa 20′ şi care continuă pînă la încetarea stimulării prin glucoză (fig. III A.2).

Răspunsul secretor al celulelor beta este caracterizat prin (27):

— sensibilitate marcată (creşterea glicemiei numai cu 3—5% faţă de valoarea normală duce la o creştere a secreţiei de insulină ce poate fi măsurată);

— rapiditate (vîrful secreţiei insulinice este maxim la 5—7′ de la începerea perfuziei cu glucoză);

— proporţionalitate cu intensitatea stimulului glicemic (există o reacţie sigmoidală între ritmul eliberării insulinei şi concentraţia glucozei din mediul înconjurător al celulelor beta);

— rezerva funcţională (capacitatea de secreţie este mai mare decît cea solicitată în condiţii obişnuite).

În general, se sugerează că numai o mică parte din insulina stocată este disponibilă pentru eliberare imediată; faza a doua ar proveni dintr-un alt compartiment.

Prima fază se datorează hormonului existent în stoc; a doua fază implică, predominent, eliberarea de hormon stocat, dar devine din ce în ce mai dependentă de sinteza proteică, pe măsură ce persistă stimulul.

Cu glucoza administrată oral, faza timpurie a testului (0—30 de minute) este dominată de sensibilitatea eliberării *pool*-ului de stocare „mic“, de cantitatea lui şi de rata de creştere a concentraţiei de glucoză. Perioada intermediară (30—90 de minute) este dominată de sensibilitatea *pool*-ului de stocare „mare“, iar faza tîrzie, de rata de sinteză a insulinei. Cînd glucoza este administrată i.v., cele două faze tind să devină mai puţin bine separate: răspunsul din *pool*-ul mic este observat după 10′, faza a doua domină între 10′ şi 45′, după care urmează o creştere legată de sinteză după 45—90′.

Mecanismul responsabil pentru faza de eliberare timpurie s-a dovedit a fi prezent la şobolan încă din viaţa intrauterină, deşi nu este probabil complet maturizat. Dezvoltarea fazei secunde este un proces postnatal.

În afară de insulina stimulată există şi o formă de insulină secretată în stare bazală, fără o stimulare exogenă prin glucoză sau alt stimul. Secreţia bazală de insulină este considerată separat de secreţia stimulată. Secreţia bazală reflectă fondul de bază al insulinei şi poate fi folosită ca indicator al acestui fond (43).

Transportul în interiorul celulei beta a veziculelor cu granule de insulină a fost elucidat de Lacy (20). Granulele existente în citoplasmă sînt ataşate sistemului microtubular, care sub stimularea glucozei, prin contracţie sau modificare a conformaţiei fizice, reuşeşte să transloce granulele către suprafaţa celulei, unde sînt eliberate prin emiocitoză. Acest sistem ar putea să explice cele două compartimente de insulină din celula beta. S-ar putea ca prima fază a insulinosecreţiei să fie eliberarea la care participă microtubulii, iar a doua s-ar datora granulelor care se asociază mai tîrziu la acest sistem.

Experienţe ulterioare cu substanţe care inhibă sau distrug funcţia microtubulilor dar nu inhibă sinteza de insulină (inhibitori mitotici ca vincristina, vinblastina, colchicina sau citochalazin B) (10; 15; 18; 27) demostrează o inhibiţie a funcţiei secretorii a celulei. Datele obţinute arată că microtubulii şi microfilamentele joacă un rol integral atît în secreţia precoce, cît şi în cea tardivă a insulinei.

Malaisse (27) consideră însă că eliberarea de insulină de către așa-numita „componentă timpurie" corespunde unei modalități de secreție insulinică care nu necesită mișcarea orientată a granulelor secretorii, datorită faptului că aceste granule sînt deja mobilizate și localizate imediat sub membrana celulară în vecinătatea țesăturii microfilamentoase.

În ceea ce privește natura componentei tardive, inhibarea ei de către substanțele menționate sugerează că distrugerea microtubulilor și microfilamentelor inhibă complet translocarea orientată (31).

Participarea sistemului microtubular și microfilamentos la dinamica secreției tubulare poate avea implicații fiziopatologice. Astfel șoarecele „spiny", care are o biosinteză și o înmagazinare activă de insulină, datorită sărăciei în microtubuli, are un răspuns secretor diminuat, fiind predispus mai ușor la apariția diabetului (27).

Insulina eliberată extracelular străbate mai multe structuri pînă să ajungă la curentul sanguin: membrana sacului, membrana plasmatică a celulelor beta, două membrane bazale, cele trei spații situate între acestea celulă și vas, citoplasma endoteliului vascular și de-abia după aceea ajunge în capilarul sanguin. La periferie, pentru a ajunge în celulă, insulina străbate de asemenea un număr de structuri: membrana plasmatică, citoplasma endoteliilor capilarelor periferice și o membrană bazală (29). Teoretic, este posibil ca unul din aceste locuri să poată constitui un impediment al ratei de transfer al insulinei din celulele beta în curentul sanguin și/sau din circulație în țesutul periferic (așa cum se întîmplă în ateroscleroză sau în unele forme de diabet senil) (30).

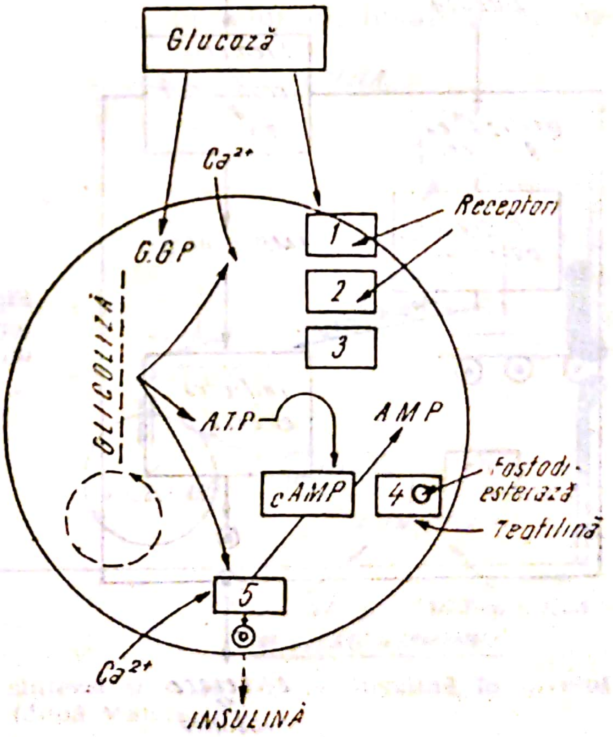


Fig. III A.3 — Modul de acțiune al glucozei în eliberarea de insulină: semnalul este la *dreapta*, lanțul metabolic la *stînga*: 1=receptorii la glucoză; 2=unitățile transmițătoare; 3 = adenilciclaza; 4=fosfodiesteraza; 5=unitatea eliberatoare de insulină (modificat după Cerasi și Luft).

Reglarea secreției de insulină. Glucoza reprezintă agentul fiziologic insulinotrop cel mai important. Sistemul glucoză—insulină este unul dintre mecanismele *feed-back* din organism în care relația stimul—efector este cea mai strînsă. Creşterea glucozei în spaţiul extracelular duce, în cîteva minute, la eliberarea maximală de insulină. Amplificarea răspunsului este proporţională cu stimulul (25).

Una dintre cele mai controversate ipoteze în această privinţă se referă la natura semnalului pentru eliberarea insulinei indusă de glucoză. Rapiditatea cu care apare insulina în circulaţie subliniază că întreg lanţul de fenomene are loc cu o mare viteză.

Glucoza acţionează anterior metabolizării ei pe un receptor situat pe membrana celulară, care transmite informaţia spre mecanismele de eliberare a insulinei (26). Cerasi (7) denumeşte acest receptor „unitate de recunoaştere a glucozei" (fig. III A.3. şi III A.4.) *Glucoza este singurul metabolit care, în concentraţii fiziologice, stimulează atît insulinosecreţia cît şi insulinosinteza.*

Glucoza acţionează la nivelul celulei beta pe două căi principale (7):

a) glucoza utilizată ca substrat pentru eliberarea de energie; aşa o folosesc toate celulele;

b) glucoza acţionează la nivelul celulei beta ca pe celulă-ţintă, generînd un semnal insulinogen care transmite informaţiile din spaţiul celular spre reticulul endoplasmatic şi aparatul Golgi.

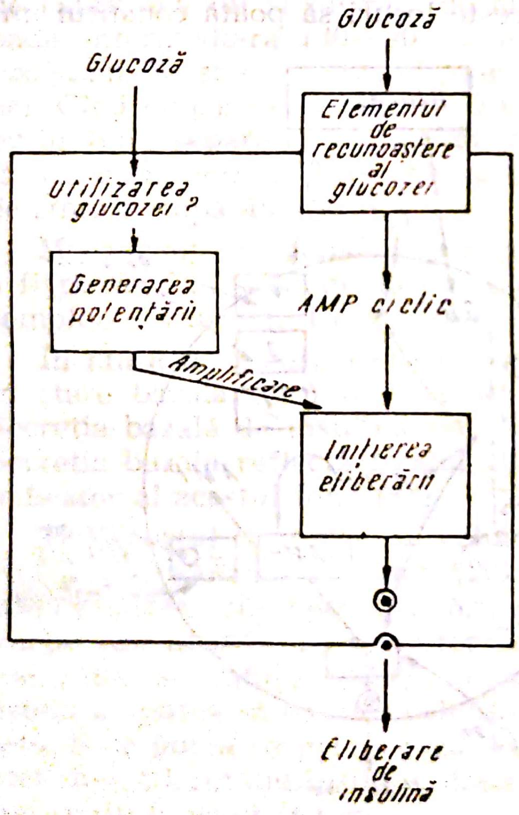


Fig. III A.4 — Model ipotetic de recunoaştere a glucozei de către celula beta, cu un iniţiator şi potenţator al eliberării de insulină (după Cerasi).

Receptorii la glucoză, localizaţi în membrana celulei beta, sînt compuşi din glucoproteine şi glucolipide (34; 35). Tratarea cu alfa-neuraminidază, prin îndepărtarea acidului acetilneuraminic din glicoproteine, face ca celula beta să nu mai secrete insulină sub influenţa glucozei. Dacă insulele Langerhans sînt supuse la acţiunea altor enzime (fosfolipaza D sau C), insulinosecreţia indusă de glucoză rămîne normală (23). Din aceste observații, s-a dedus că receptorii la glucoză au o compoziție de tip sialoglucopeptidă (17).

Recunoașterea glucozei din spațiul extracelular de către receptorii la glucoză ai celulelor beta ar duce la creșterea de cAMP intracelular. Cum agenții presupuși ai creșterii cAMP în celula beta sporesc și secreția de insulină (21), s-a acceptat că sistemul adenilciclază-cAMP din celula beta poate fi incriminat în secreția de insulină. Sub influența glucozei extracelulare, cAMP crește în celula beta și aceasta înainte de a exista vreo potențare din partea glucozei metabolizate. Creșterea cAMP urmează creșterii *pool*-ului ATP (substrat pentru adenilciclază) și inhibiției fosfodiesterazei. cAMP mediază acțiunea „glucozei stimul" către locul secreției de insulină și inițiază eliberarea insulinei în timpul primei faze (7). Cînd insulele sînt supuse timp prelungit unei hiperglicemii (peste 20 minute), apare al doilea răspuns insulinic tot al glucozei, de data aceasta însă mediat de metabolismul acesteia în celula beta. Această potențare are la bază alte mecanisme decît cele pe care le generează semnalul inițial insulinogenic al glucozei.

Sinteza de insulină nu joacă un rol major în acest context pentru că s-a arătat că insulina nou-sintetizată nu este eliberată în cantitate semnificativă înainte de 2—3 ore de la stimulare (37).

Un factor important în secreția de insulină este prezența ionilor de Ca^{2+}. Secreția de insulină este abolită atunci cînd Ca^{2+} scade sub un anumit nivel de concentrație. Motilitatea granulelor de insulină din interiorul celulelor diminuează odată cu scăderea Ca^{2+} necesar contractilității microtubulilor. Malaisse a stabilit o legătură între concentrația de glucoză și metabolismul Ca^{2+}: concentrațiile crescînde de glucoză reduc efluxul de Ca^{2+} din insule (dovadă directă că glucoza crește concentrația Ca^{2+} în citozol). S-a sugerat că AMPc este unul dintre factorii care eliberează Ca^{2+} din depozitele lui intracelulare (6) (fig. III A.5.).

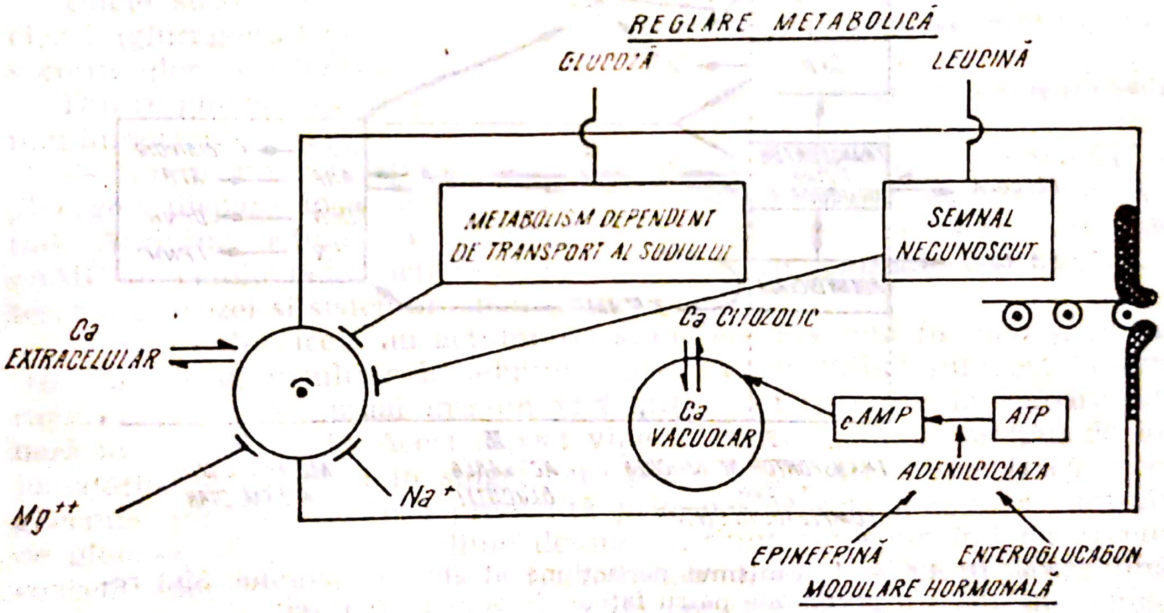


Fig. III A.5 — Reglarea metabolică a sintezei și eliberării de insulină la nivelul celulei beta (după Malaisse).

Secreția de Ca^{2+} se considera însă recent că este mediată de o proteină reglatoare Ca-dependentă (53), denumită calmodulin. Descoperit în urmă cu zece ani ca un activator al fosfodieterazeinucleotidciclice în creier, calmodulinul a fost izolat și din celulele beta. S-a observat că fenotiazina (inhibitor al calmodulinului) inhibează și eliberarea de insulină de către glucoză, leucină și tolbutamid. Calmodulinul este implicat în sinteza nucleotidelor ciclice. În insulele pancreatice, a fost izolată o adenilatciclază modulată de calmodulin (53).

Experiențe recente sugerează că AMPc și calmodulinul pot declanșa secreția de insulină și independent.

Astfel, eliberarea insulinei este controlată fie numai de Ca^{2+} intracelular, fie în mod sinergic de Ca^{2+} și cAMP, ambii agenți acționînd paralel asupra secreției (7) (fig. III A.6.).

Glucoza nu este singura care crește secreția de insulină. Toate hexozele metabolizabile (manoza, fructoza), pentozele (riboza, xiloza) și alcoolii respectivi (ribitol, xilitol), aminoacizii, ca și acizii grași de lungimi variate (C_4—C_{18}) și corpii cetonici cresc secreția insulinei. În general, stimulatorii secreției insulinice pot fi grupați în glucozopotențatori (acționează în prezența glucozei) și stimulanți ai glucozei (substrat meta-

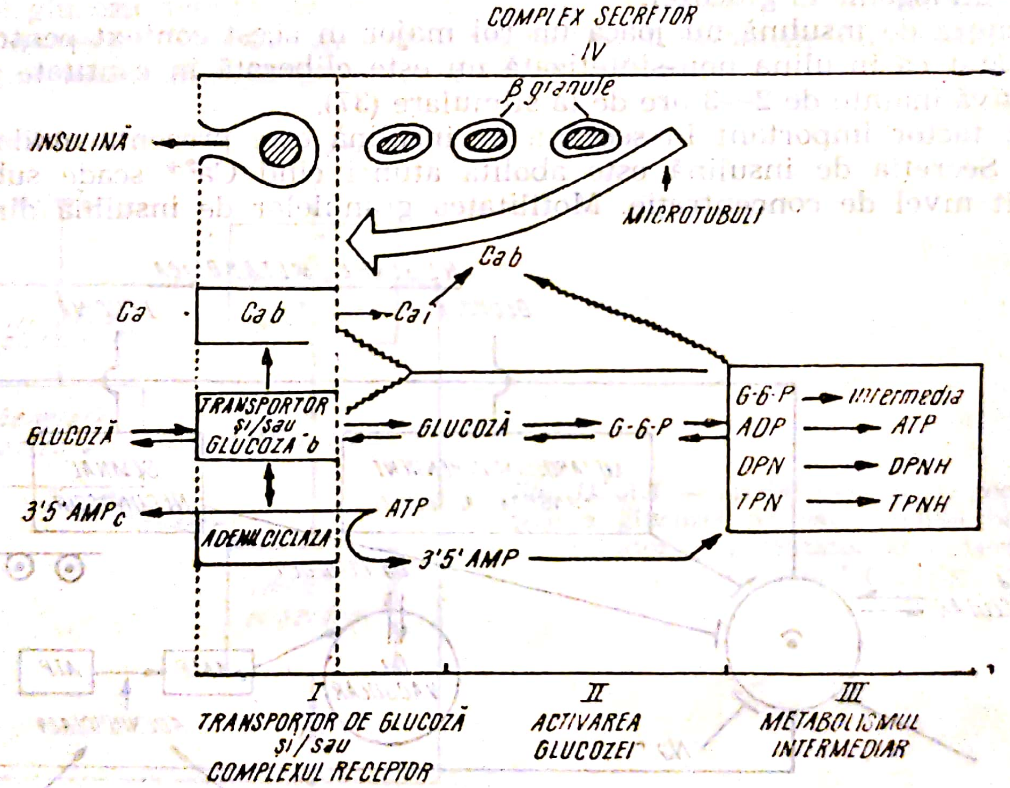

COMPLEX SECRETOR
IV
β granule
INSULINĂ
MICROTUBULI
Ca b
Ca
Ca b
Ca i
TRANSPORTOR și/sau GLUCOZA b
GLUCOZĂ
GLUCOZĂ
G-6-P
G-6-P
intermedia
ADP
ATP
DPN
DPNH
TPN
TPNH
3'5' AMPc
ATP
ADENILCICLAZA
3'5' AMP
I
TRANSPORTOR DE GLUCOZĂ și/sau COMPLEXUL RECEPTOR
II
ACTIVAREA GLUCOZEI
III
METABOLISMUL INTERMEDIAR

Fig. III A.6 — Mecanismul de acțiune al glucoreceptorului. Sînt reprezentate patru fațete ale acțiunii glucozei: I=glucoreceptorul în strînsă interacțiune în locul de legătură a calciului cu sistemul adenilciclazei; II=activarea glucozei; III=metabolismul intermediar care poate modula diferitele căi ale sistemului receptor și aparatului secretor; IV=complexul secretor (după Matchinsky și colab.).

Tabelul III A.1

Factori care influențează secreția de insulină

(după Levine — Mechanism of Insulin Secretion, New Engl. J. Med., 1970, *283*, 522)

Stimulatori	Inhibitori
Glucoză Manoză Aminoacizi (leucină, arginină ș.a.)	2-Deoxiglucoză Manoheptuloză Diverși agenți alfa-adrenergici (norepinefrină, epinefrină)
Beta-cetoacizi Diverși agenți beta-adrenergici	Agenți blocanți beta-adrenergici (propranolol)
Glucagon Ciclic-AMP Teofilină Sulfoniluree Stimularea vagului drept Hormoni intestinali (gastrină, secretină, CCK, GLI ș.a.)	Diazoxid Diuretice tiazidice Difenilhidantoină

bolic). În tabelul III A.1. sînt prezentați factorii care influențează secreția de insulină.

Unele substanțe duc la creșterea de cAMP prin activarea adenilciclazei (glucagonul) sau inhibiția fosfodiesterazei (teofilina); ambele sînt socotite glucozopotențatoare.

Dintre glucozopotențatoare, extrem de numeroase, vor fi amintite cele mai importante:

— Aminoacizii: în special arginina. Modul de acțiune seamănă cu al glucozei; dispare însă caracterul bifazic menținîndu-se doar vîrful inițial. Arginina acționează facilitînd efectul glucozei pe acumularea de cAMP în celula beta, acționînd la legarea între „unitatea de recunoaștere“ a glucozei și sistemul adenilciclază-cAMP.

— Sulfonilureicele au acțiune de stimulare marcată *in vivo* și *in vitro*. Răspunsul insulinic la administrarea i.v. de tolbutamid este foarte rapid, dar constă numai într-un vîrf inițial, cu revenire la valoarea de bază în 30′—40′ (14). Acest aspect vine în contradicție cu timpul de înjumătățire al drogului în sînge, care poate fi de cîteva ore. Dacă hipoglicemia inițială este însă prevenită prin perfuzarea unei mici cantități de glucoză, răspunsul insulinic devine susținut corespunzînd cu nivelul concentrației drogului în sînge. La tolbutamid, ca de altfel și la arginină, răspunsul insulinemic depinde deci de concentrația glucozei din sînge.

Sinergismul glucoză-tolbutamid în ceea ce privește secreția de insulină este mai complex decît cel glucoză-arginină.

Modul de acțiune al tolbutamidului nu este suficient cunoscut; inhibează fosfodiesteraza și ar crește concomitent afinitatea „unității de recunoaștere“ pentru glucoză (7).

— Hormonii secretați de pancreasul endocrin (glucagonul, gastrina) ocupă un loc deosebit. În timp ce la subiectul normal glucoza excită secreția de insulină și inhibă simultan secreția de glucagon, la diabetici se observă o secreție pancreatică de glucagon crescută, care scade cînd se administrează insulină. Aceste observații pledează pentru o strînsă interdependență între insulină, glucagon și alți factori (gastrină, sistem nervos, irigare sanguină).

Reflexele aferente și eferente sînt determinate atît de stimuli nervoși, cît și de cei hormonali. Este bine cunoscut că parasimpaticul, simpaticul și SNC reglează atît secreția de insulină bazală, cît și pe cea stimulată.

Sistemul nervos autonom controlează secreția, acționînd asupra microtubulilor, cît și asupra membranei celulare.

Sistemul colinergic — prin intermediul pneumogastricului — stimulează secreția de insulină, fapt care explică apariția frecventă de hipoglicemii funcționale la vagotonici.

Anestezia mucoasei bucale și duodenale scade insulinemia precoce și orice secreție insulinică după hrănire (12).

Catecolaminele inhibează secreția de insulină, deși simpaticul poate crește secreția de insulină prin mecanism beta-receptor. În insulele pancreatice, activitatea receptorilor alfa-adrenergici este predominantă față de acțiunea beta-receptorilor (47). Activizarea simpaticului suprimă eliberarea de insulină, fiind un factor patogenetic important al hiperglicemiei de *stress* (52). Suprimarea adrenergică a secreției de insulină în timpul *stress*-ului poate fi produsă atît pe calea nervilor simpatici și eliberarea locală de noradrenalină la nivelul celulelor beta, cît și pe cale sistemică la nivelul medulosuprarenalei. Atît celulele A cît și celulele D sînt sub influența sistemului nervos autonom. Reglarea neurală a celulelor beta se poate face și indirect pe calea reglării nervoase a celulelor A și D (50; 51). Acțiunea este suprimată de alfa-blocante. La fel acționează și serotonina.

Sistemul colinergic, deci, stimulează, iar sistemul adrenergic inhibează secreția de insulină. Acțiunea are loc în mod deosebit la nivelul sistemului transportor de insulină (microtubular-microfilamentos).

Secreția insulinică este indusă și de reflexe condiționate (13).

Mecanismele de reglare a eliberării de insulină depind deci de 3 factori principali:

1. Stimulul glucoză și sistemul glicolitic.
2. Sistemul microtubular-microfilamentos al celulei beta, intim legat de funcțiile membranei celulare.
3. Sistemul nervos autonom.

Toate aceste sisteme lucrează într-o strînsă interdependență.

La acestea se adaugă, pe baza unor cercetări mai recente, și enterohormonii (45) (tabelul III A.2.).

Motivul pentru care pancreasul răspunde la hormonii intestinali mai mult decît la glucoza i.v. rămîne încă neclarificat. S-ar putea ca influențarea eliberării insulinei să fie explicată prin schimbarea tonusului receptorilor alfa și beta care ar modifica concentrația de cAMP intracelular (3). S-a văzut frecvent că terminațiile nervoase din insulele pancreatice reacționează la polipeptidele intestinale vasoactive (45).

Celula beta poate fi privită ca un integrator (50). Ea integrează stimulii alimentari, neurali și hormonali în scopul reglării secreției insulinei. La subiectul normal, nestresat, nivelul glicemiei rămîne același datorită unor sisteme *feed-back*. Orice tendință de creștere a glucozei este

Tabelul III A.2

Hormoni insulari și intestinali

Hormoni insulari:	Insulina
	Glucagonul
	Gastrina (?)
	Doi hormoni încă neidentificați
Hormoni intestinali:	Gastrina
	Colecistokininpancreozimina
	Secretina
	Glucagonul intestinal (enteroglucagonul)
	Enterogastronul
	Substanța inhibitorie a gastrinei
	Motilina
	Vilikinina
	Kinine

contrabalansată de o creștere a secreției de insulină și de o suprimare a secreției de glucagon, care reglează producția hepatică de glucoză și captarea glucozei de către țesuturi, menținînd glicemia constantă.

În diabetul zaharat insulinoindependent, cu obezitate și insulinorezistență, nivelul insulinemiei plasmatice bazale este asemănător cu acela al subiectului normal. Dacă totuși la acești bolnavi cu glicemii cuprinse între 115 mg și 200 mg⁰/₀ *à jeun*, li se dozează insulinemia după introducerea de glucoză i.v. se observă o modificare a primei faze de secreție insulinică (în primele 10′) și anume o scădere a insulinemiei (46), cu un răspuns aproape normal al fazei secunde de secreție a insulinei la proba cu glucoză și aproape normal la ambele faze față de stimulii neglucozici (47; 49).

Acest răspuns se datorează creșterii concentrației glucozei plasmatice.

La toți subiecții cu scăderea toleranței la glucoză există o scădere a secreției de insulină, a cărei consecință va fi creșterea glucozei plasmatice. Hiperglicemia va duce însă la o creștere a insulinemiei ca răspuns pe de o parte la stimulii neglucozici, iar pe de altă parte datorită secreției crescute din a doua fază, consecință a nivelului crescut de glucoză. Rezultatul va fi o secreție crescută de insulină și o menținere a secreției bazale de insulină, care duc la restaurarea metabolismului hidraților de carbon. Întreg procesul este realizat cu prețul acestei hiperglicemii. La fel în timpul meselor, nivelul crescut de glucoză permite un răspuns normal de secreție insulinică la elementele neglucozice crescînd secreția de insulină ce va duce la scăderea glicemiei. (Se știe că glucoza potențează acțiunea elementelor stimulatoare neglucozice) (48).

Datorită acestui *feed-back* fixat la un alt punct (la un nivel mai crescut de glucoză), nivelul glicemiei *à jeun* se menține la aceeași concentrație ca și la subiecții normali. Pentru că prima fază a secreției de insulină este independentă de nivelul glicemiei, modificarea ei nu se va restaura prin creșterea glicemiei și va rămîne caracteristică pentru anomalia insulelor pancreatice la acești bolnavi.

În diabetul zaharat insulinodependent decompensat, cu glicemii peste 300 mg⁰/₀, această compensare a glicemiei nu mai poate interveni întrucît aici joacă și alți factori. Cînd nivelul glicemiei necesar menținerii normale a secreției de insulină și a utilizării glucozei depășește posibilitățile renale de resorbție, această compensare nu mai are loc. Nivelul plasmatic al glucozei va depinde mai degrabă de *clearance*-ul glucozei decît de funcția insulelor. În concluzie *feed-back*-ul (valoarea glicemie-funcția celulelor beta) este distrus și compensarea nu va mai fi posibilă (8).

În diabetul zaharat insulinodependent (tip I) există o disfuncție severă a celulelor beta. La acești bolnavi, virtual nu există o stimulare prin glucoză a insulinosecreției și nici un răspuns la stimulii neglucozici. Totuși, absența secreției de insulină nu este totală la toți acești diabetici și la unii se poate chiar măsura o insulinemie bazală. Prin dozarea C-peptidului se poate măsura o anumită secreție de insulină. Totuși această eliberare de C-peptid se observă numai ca o consecință a stimulării celulelor beta printr-un nivel foarte crescut de glucoză circulantă. Și această modificare a secreției nu este suficientă să mențină homeostazia glicemică. În consecință, în absența insulinei exogene apare decompensarea cu cetoză.

Există totuși la acești bolnavi, după un tratament inițial cu insulină, o scădere a nevoilor de insulină exogenă. Lungimea acestei faze este variabilă. În această perioadă, insulinosecreția endogenă este parțial restaurată, fapt pus în evidență de creșterea C-peptidului circulant, și uneori se ajunge la scăderea la minimum, pînă la dispariție a nevoilor exogene de insulină. Restaurarea celulelor beta fiind temporară, nevoile de insulină vor reveni și menținerea funcției celulelor va depinde de tratamentul făcut în această perioadă (29).

Structura insulinei. Componența insulinei a fost descifrată de Sanger, care a demonstrat că este formată din două lanțuri de polipeptid cu o secvență specifică de aminoacizi, legate prin două punți disulfidice: A_7—B_7 și A_{20}—B_{19}. Lanțul B are 30 de aminoacizi și este bazic; lanțul A are 21 de aminoacizi și este acid. Există și o a treia legătură disulfidică: A_6—A_{11}. Legătura convalentă a celor două lanțuri prin reziduuri disulfidice a fost observată prin interacțiuni Van der Walls între reziduuri de-a lungul grupelor nepolare.

Seria de 6 aminoacizi din segmentul A_6—A_{11} are se pare o deosebită importanță. Este întîlnită și la alte peptide. Oxitocina și vasopresina conțin de asemenea 6 aminoacizi între o punte S—S. Această conformație a fost găsită semnificativă pentru interacțiunea hormon-celule hormonosensibile. S-a sugerat că această porțiune a hormonului ar putea fi locul de legătură la mușchi sau alte țesuturi (43).

Este demn de remarcat faptul că diferențele între diversele insuline sînt date de secvența aminoacizilor A_8, A_9, A_{10}, B_{30}. Aceste secvențe exercită și un răspuns antigenic, în special de tip heterolog (32).

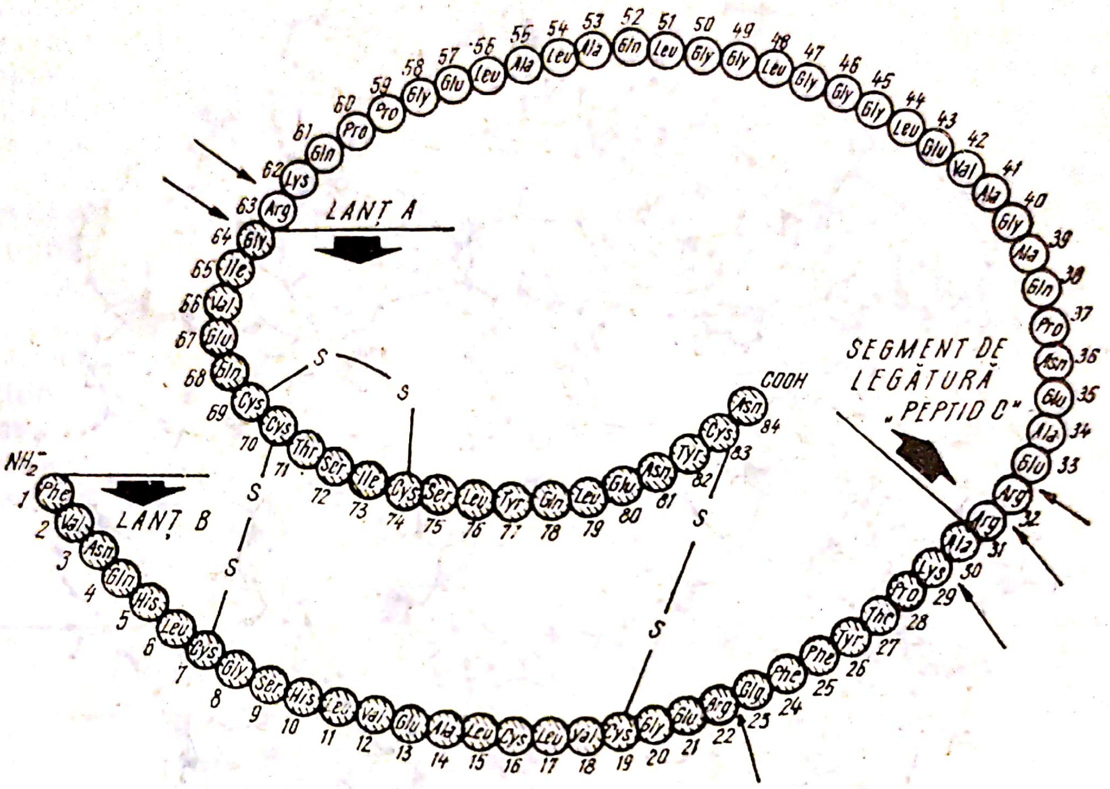
Singura diferență între insulina de om, porc și iepure, constă în natura acidă a aminoacidului terminal al lanțului B, care la om este treonina și la celelalte mamifere alanina.

Dacă se distrug punțile disulfidice dintre lanțurile A și B, activitatea insulinei este suprimată. Porțiunea terminală a lanțului B și anume segmentul B_{23}—B_{30} este indispensabilă pentru acțiunea hipoglicemiantă a insulinei, însă nu este necesară pentru conservarea antigenității.

Modificarea insulinei prin esterificarea grupelor carboxil conduce la pierderea activității ei biologice.

Insulina cristalină conține 0,3—0,8% zinc, are punctul izoelectric la pH—5,3 și greutatea moleculară de 6 000.

Studii recente de cristolografie cu raze X au stabilit structura tridimensională a moleculei de insulină. Hodgkin (16) a obținut cristale de insulină cu o simetrie trigonală, putînd fi divizate în 3 părți, echivalente cu o greutate moleculară de 12 000.



LANȚ A
LANȚ B
SEGMENT DE LEGĂTURĂ „PEPTID C"
COOH
NH_2^-
S
S
S
S
S
S
1 Phe
2 Val
3 Asn
4 Gln
5 His
6 Leu
7 Cys
8 Gly
9 Ser
10 His
11 Leu
12 Val
13 Glu
14 Ala
15 Leu
16 Cys
17 Leu
18 Val
19 Cys
20 Gly
21 Glu
22 Arg
23 Gly
24 Phe
25 Phe
26 Tyr
27 Thr
28 Pro
29 Lys
30 Ala
31 Arg
32 Arg
33 Glu
34 Ala
35 Glu
36 Asn
37 Pro
38 Gln
39 Ala
40 Gly
41 Ala
42 Val
43 Glu
44 Leu
45 Gly
46 Gly
47 Gly
48 Leu
49 Gly
50 Gly
51 Leu
52 Gln
53 Ala
54 Leu
55 Ala
56 Leu
57 Glu
58 Gly
59 Pro
60 Pro
61 Gln
62 Lys
63 Arg
64 Gly
65 Ile
66 Val
67 Glu
68 Gln
69 Cys
70 Cys
71 Thr
72 Ser
73 Ile
74 Cys
75 Ser
76 Leu
77 Tyr
78 Gln
79 Leu
80 Glu
81 Asn
82 Tyr
83 Cys
84 Asn

Fig. III A.7 — Secvența de aminoacizi a proinsulinei porcine. Secvența aminoacizilor insulinei porcine este indicată prin cercurile hașurate (după R. Chance — *Diabetes*, 1972, *21*, suppl. 2, 461).

Forma moleculară de insulină circulantă constă într-un hexamer constituit din 3 dimeri (fig. III A.8.). Pe doi atomi de zinc sînt grupate 6 molecule de insulină într-o unitate sferoidă. Cei 3 dimeri sînt aranjați în jurul unei axe plisate de 3 ori, pe care se găsesc cei doi atomi de zinc legați prin părțile imidazolice ale reziduurilor de histidină la poziția 10 a lanțului B.

Dimerul de insulină are greutatea moleculară 12 000. Trei dimeri alcătuiți astfel constituie în prezența Zn^{2+} un hexamer cu greutate moleculară de 36 000. Insulina este depozitată în granule sub forma unor mici cristale din acest hexamer (4). În cristalul de insulină sînt cuprinse și proinsulina și peptidul C.

Proinsulina. În 1967 Steiner și Oyer (38) studiind biosinteza insulinei în celulele insulare umane au demonstrat existența proinsulinei, precursor al insulinei cu lanț unic. În scurt timp, proinsulina a fost izolată sub forma purificată. Proinsulina este formată dintr-un singur lanț polipeptidic conținînd 81—86 de reziduuri de aminoacizi (39).

Formula completă a proinsulinei de porc este prezentată în fig. III A.7. Se vede că între cele două lanţuri ale viitoarei insuline găsite în molecula de proinsulină se situează un segment de polipeptid adiţional cunoscut sub numele de „connecting peptide“ (peptid de legătură) sau peptidul C.

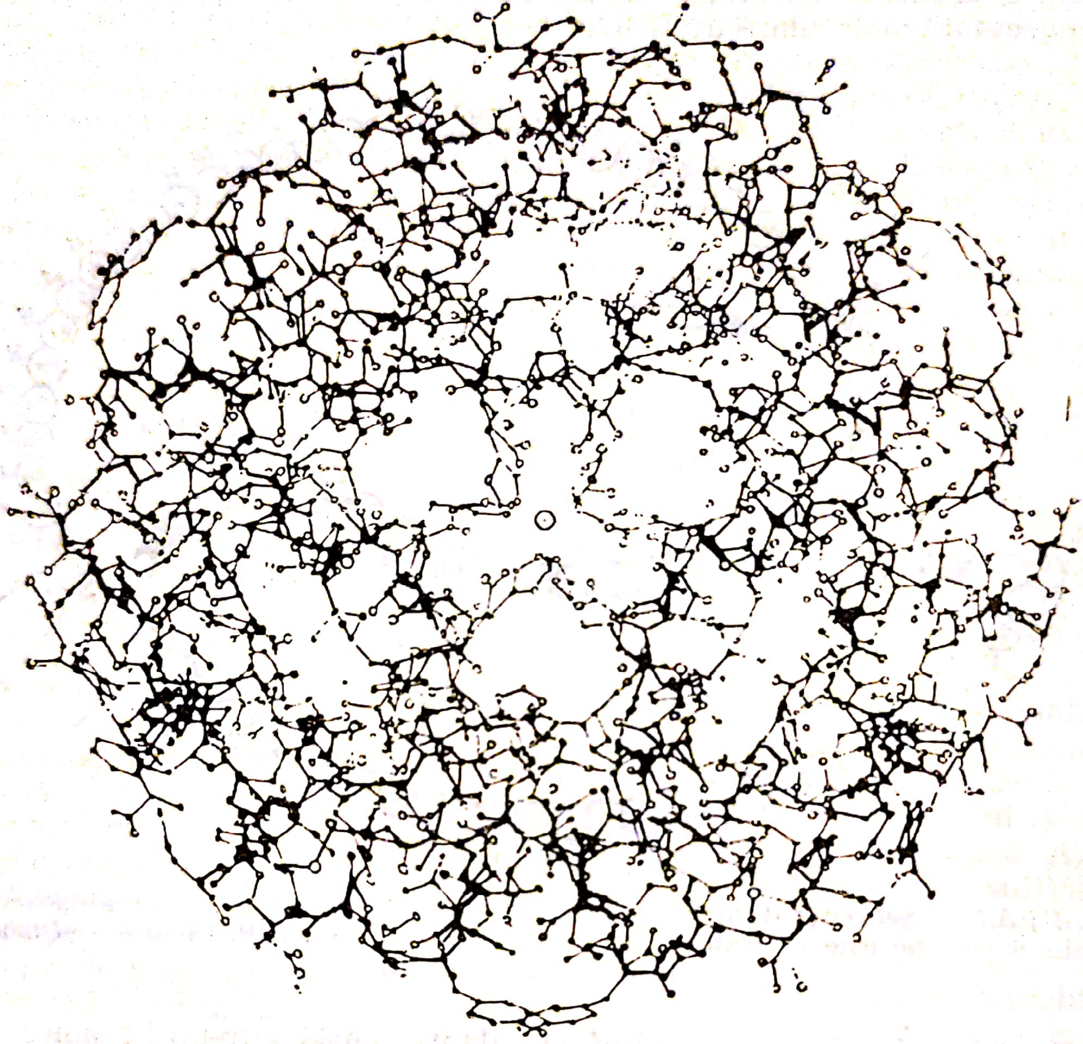


Fig. III A.8 — Hexamerul insulinei.

Proinsulina are o greutate moleculă de 9 000, reacţionează cu Zn^{2+} formînd hexameri cu greutatea moleculară de 55 000. Insulinele de şobolan, porcine şi bovine conţin mai puţin de 5% proinsulină. La om, procentul este de 1,5—2%, iar la făt de 2,25—2,5%. În tumorile insulare, mai mult de jumătate din IRI *(imuno-reactive-insulin)* poate fi reprezentat de proinsulină (3).

Peptidul C este depozitat şi eliberat în cantităţi echimolare cu insulina (42).

Trecerea proinsulinei în insulină a fost studiată *in vitro* prin hidroliză triptică. Incubînd proinsulină bovină şi porcină cu tripsină, Chance (8) a obţinut un clivaj triptic la poziţiile 60—61 (Arg-Gli) care leagă lanţul A al proinsulinei bovine de segmentul de legătură şi aproape tot atît de rapid și în dreptul legăturii Lis-Ala al lanțului B (reziduurile A_{29}—A_{30}) și la Arg-Gli (reziduurile A_{32}—A_{33}) ale segmentului de legătură.

Produsele majore rezultate din hidroliza triptică sînt insulina fără alanină (dezalanin-insulina), mono-arginin-insulina și peptidul C cu lizină sau lizilil-arginină la carbonul terminal. Aceste produse pot fi evidențiate prin electroforeza pe hîrtie sau gel poliacrilamid.

Tripsina clivează deci unele dintre legăturile necesare pentru conversia proinsulinei, dar aceasta nu duce la o creștere a produselor normale. Corecția triptică a proinsulinei *in vitro* duce la „insulina fără alanină“ (reziduul Lis-Ala 29—30) pe cînd *in vivo* are loc în dreptul reziduurilor 30—31 (Ala-Arg). De asemenea *in vitro* la capătul carboxil al peptidului C rămîn legate lizina și arginina (A_{59}—A_{60}).

Circulația în sînge a proinsulinei a fost destul de dificil de pus în evidență, datorită reacției imunologice încrucișate între proinsulină și insulină.

Melani (28) folosește pentru dozarea proinsulinei serice filtrarea în gel de poliacrilamid ca treaptă a extractelor serice făcute cu etanol; el observă două *peak*-uri de material care reacționează imunologic: o fracțiune care eluționează rapid și care apare în poziția proinsulinei și o alta mai lentă în poziția insulinei. O dată cu proinsulina sînt dozați și componenții acesteia (intermediari ai proinsulinei, denumiți și proinsulin-*like* componente (PLC) (tabel III A.3.).

Tabelul III A.3.

Derivați de proinsulină aflați în circulația periferică

	Derivați de proinsulină	Descriere
Bovine	— Desdipeptid-proinsulina I	Lipsește Lis_{59}—Arg_{50}
„	— Desdipeptid-proinsulina II	Lipsește Arg_{31}—Arg_{32}
Porcine	Proinsulina scindată	Scindată la Leu_{54}—Ala_{55}
„	Desdipeptid-proinsulina	Lipsește Lis_{62}—Arg_{63}
„	Desnonapeptid-proinsulina	Lipsește secv. A_{55}—A_{63}
„	Porcin-diarginin-insulina	Secvența Arg_{31}—Arg_{32} atașată la Ala_{30} a lanțului beta
„	Porcin-monoarginin-insulina	Secvența Arg_{31} — atașată la Ala_{30} a lanțului beta

La subiecții normali, valorile absolute *à jeun* ale proinsulinei variază între 0,05—0,4 ng/ml ser reprezentînd respectiv între 5 și 48% din concentrația insulinei (28). Administrarea orală a 100 g glucoză nu a influențat prea mult valorile proinsulinei circulante, deși ele au crescut asemănător cu creșterea insulinei. La subiecții obezi cu hiperinsulinism, valorile *à jeun* ale proinsulinei sînt mai mari și cresc mai mult după administrarea de insulină. Cea mai frecventă și accentuată creștere a fost observată la bolnavii cu insulinom. La doi asemenea bolnavi 80% din insulina serică era proinsulină (28).

Peptidul C. Denumirea de peptid C se referă la poziția centrală a segmentului de legătură (peptidul C este analog cu peptidul de activare a multor proteine zimogene). El include toate reziduurile segmentului de conexiune, cu excepţia perechii de aminoacizi bazici de la fiecare capăt ce serveşte ca legătură între aceştia şi lanţurile insulinei (aceşti aminoacizi sînt eliberaţi în timpul conversiunii).

Structura peptidului C este mai instabilă decît aceea a insulinelor corespunzătoare. Acest aspect sugerează că această porţiune din proinsulină nu conţine un centru activ pentru o funcţie hormonală specifică (42). Spre deosebire de relativa constanţă a secvenţei de aminoacizi din insulină, peptidul C prezintă o evidentă variabilitate, atît în lungimea lanţului cît şi în secvenţa aminoacizilor. El diferă ca număr de aminoacizi (bovine 26, porcine 29, om 31 etc.), cît şi ca secvenţe de aminoacizi.

Peptidul C izolat din pancreas arată că acest produs major se formează printr-un mecanism de clivaj ce constă în eliminarea tuturor celor 4 reziduuri de la capătul segmentului de conexiune al proinsulinei. Acest fapt sugerează fie existenţa unei proteaze în plus, alta decît „tripsin-*like* proteaza“ fie că enzima de conversie trebuie să fie o nouă enzimă proteolitică ce permite clivarea la locurile neutre, ca şi la cele bazice ale proinsulinei (42).

La toate proinsulinele cunoscute pînă acum resturile bazice de la capetele peptidului C sînt Arg-Arg la capătul N şi Lis-Arg la capătul C. S-a demonstrat că aceste legături reprezintă punctele ţintă ale acţiunii proteazelor (44).

Fiindcă lungimea peptidului C depăşeşte cu mult breşa de 8 Å ce separă punctele de legătură a unei părţi din insulină cu proinsulina, este probabil că unele regiuni din peptidul C pot funcţiona — aşa cum s-a subliniat — în mod specific spre a marca plisarea corectă a lanţului polipeptidic de proinsulină sau a dirija clivajul enzimatic al proinsulinei spre insulină (39).

Cantităţi crescute de peptid C s-au găsit în serul indivizilor cu valori mari de insulină şi după administrarea de glucoză. Este crescut semnificativ la obezii cu hiperinsulinism şi scăzut în tumorile insulare, unde în schimb este crescută proinsulina (36). La individul sănătos, peptidul C este mai crescut decît proinsulina.

Peptidul C imunoreactiv (CPR) poate fi reprezentat prin concentrarea de peptid C. La normali, CPR este de 1,0±0,23 ng/ml şi atinge vîrful de 3,1 ng/ml la 60 de minute după administrarea de glucoză (36).

La bolnavii cu diabet zaharat insulinodependent — mai ales în formele infantile — nivelul CPR crescut se asociază cu scăderea necesităţilor de insulină. Acest fapt se observă în perioadele de remisiune ale bolii. În timpul acestor perioade, concentraţia PCR furnizează informaţii despre funcţia reziduală a celulelor beta (5).

O scădere CPR se asociază de hiperglicemie progresivă şi necesită creşterea insulinei exogene.

Semnificaţia proinsulinei şi peptidului C circulant. Proinsulina are ca funcţie în interiorul celulei beta asigurarea legăturilor disulfidice corecte ale insulinei.

Prezenţa peptidului C în sînge în cantităţi echimolare cu insulina pledează pentru ipoteza potrivit căreia conversiunea proinsulinei în insulină are loc în interiorul granulelor beta, insulina fiind secretată apoi în fluxul sanguin o dată cu peptidul C. Dacă eliberarea ar avea loc numai prin emiocitoză, proinsulina ar trebui să lipsească din ser. Eliberarea în schimb de granule imature prin emiocitoză sau intracitoplasmatic ar genera un conținut mare de proinsulină (28). Posibilitatea ca unul sau altul din mecanisme să prevaleze ar putea explica de ce proinsulina *à jeun* este mai crescută decît după glucoză sau tolbutamid (28).

Posibilitatea ca și proinsulina să aibă un rol la țesuturile periferice nu trebuie deci înlăturată. Rees (citat de 29) consideră că ea poate avea același rol metabolic, restrîngînd gluconeogeneza hepatică. Aceasta ar explica și valorile relativ mari de proinsulină *à jeun*.

BIBLIOGRAFIE — Insulina, proinsulina și peptidul C

1. **Bauer E., Lindall W., Lazarow A.** — Studies of insulin biosynthesis, J. Cell. Biol., 1966, 28, 413.
2. **Berman R., Wertheimer E.** — Serum factor in fasted rats inhibiting metabolism in the isolated diaphragm, Amer. J. Pysiol., 1970, 198, 1 075.
3. **Bibergeil H.** — Diabetes Mellitus, VEB, Gustav Fischer Verlag, 1974.
4. **Blundell T., Phill D., Merola D.** — Three-dimensional atomic structure of insulin and its relationship to activity, Diabetes, 1972, 21, 492.
5. **Bolgen E., Gray I.** — Glycoprotein synthesis and steroids II alpha 2. GP synthesis, Endocrinology, 1968, 82, 1 085.
6. **Brisson R., Malaisse I.** — The stimulation cupling of glucoseinduced insulin release, J. Clin. Invest., 1971, 51, 232.
7. **Cerasi E.** — Insulin secretion mechanism of the stimulation by glucose, Quaterly Reviews of Biophysics, 1975, 7/4, 341.
8. **Chance E.** — Porcin Insulin, Recent. Prog. Hormone Res., 1969, 25, 272.
9. **Clark L., Stulinen D.** — Insulin biosynthesis in the rat Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1969, 62, 278.
10. **Devis G., Van Oberghen I., Malaisse J.** — Dinamics of insulin release, Diabetologia, 1974, 10, 53.
11. **Falarni A., Fracassini F., Maffei S.** — Glucose, metabolism and insulin secretion in the newborn infant, Diabetes, 1974, 23, 172.
12. **Fischer W., Ziegler M., Michael R.** — The mecanism of insulin secretion after oral glucose administration, Diabetologia, 8, 101.
13. **Goldfine D., Abraia P., Goldstein M.** — Plasma insulin levels during imaginary food ingestion under hypnosis, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1970, 133, 274.
14. **Grodsky M., Bennet L., Nemeckek K.** — The effect of tolbutamide and glucose on the timed release of insulin from the isolated perfuzed pancreas, Excepta Med., 1967.
15. **Howell L., Montague E.** — Adenylate cyclase activity in isolated rat islets of Langerhans, Biochem. Biophys. Acta, 1973, 44, 320.
16. **Hodgkin G., Riley M.** — Some ancient history of protein x-ray analysis in Structural Chemistry and Molecular Biology, A. Rich and N. Davidson (sub red.), W. N. Freeman and Co 1968.
17. **Krause U., Puchinager H., Wacker A.** — Inhibition of glucose-induced insulin secretion in trypsintreated islets of Langerhans, Gorm. Metab. Res., 1973, 5, 325.
18. **Kanazawa J., Hayashi M., Kosaka K.** — Dynamic cytology of the pancreatic beta cell in monolayer culture, Excerpta Med., 1973, 280, 3.
19. **Kemmler W., Petersen D., Steiner D.** — Studies on the conversion proinsulin in insulin, J. Biol. Chem., 1978, 253, 6 555.
20. **Lacy P.** — Structure and function of the endocrine cell types of the islets, Adv. Metab. Dis., 1974.
21. **Lambert E., Kana Jawa J., Renold E.** — On the role of cyclic AMP in insulin release, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1971, 185, 232.
22. **Maier V., Püschner R., Pfeiffer F.** — Effects of Lectins on hormone release, Hoppe Seyler's J. Physiol. Chem., 1976, 357, 271.

23. **Maier V., Schatz N., Pfeiffer F.** — Biosynthesis and secretion of insulin after tratament pancreatic islets of mice with several glycosidases, Endocrinologia, 1974, 62, 269.
24. **Maier V., Pfeiffer F.** — Influence of α-neuramidinase-treatment on biosynthesis and secretion of insulin from isolated mouse islets of Langerhans, J. Physiol. Chem. 1971, 352, 1 733.
25. **Maugh T.** — New hormones prouvise more effective therapy, Science, 1975, 180, 920.
26. **Matschinsky M., Landgrof R.** — Glucoreceptor mecanisms in inslets of Langerhans diabetes, Diabetes, 1972, 21, Suppl. 2, 555.
27. **Malaise J., Van Oberghan E., Ravazzala M.** — Dynamics of insulin release and microtubular-microfilamentous system, Europ. J. Clin. Invest., 1974, 4, 313.
28. **Melani F., Ryan G., Rubinstein H.** — Proinsulin secretion by a pancreatic beta-cell adenom, N. Engl. J. Med. 1970, 283, 713.
29. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, București, 1977.
30. **Mincu I., Mâncu N.** — Bolile de metabolism în practica medicală, Ed. Dacia, Cluj, 1981.
31. **Montague W., Howell L., Green C.** — Insulin release mechanism, Br. med. J., 1975, 148, 237.
32. **Nouse R., Poulis P.** — A new component of insulin, Europ. J. Biochem., 1972, 24, 429.
33. **Ostlund R.** — The biosynthesis of insulin, Diabetes, 1977, 26, 245.
34. **Pfeiffer F., Beischer W., Kerner W.** — Glucagon, insulin and stomatostatin in diabetes, **Excerpta Medica,** Endocrinology, 1977, 2, 579.
35. **Pfeiffer F.** — Recepteurs glucososensibles, Boehringer u. Sohn. Ingelheim, 1979.
36. **Rubinstein A.** — Proinsulin and C-peptide in blood, Diabetes, 1972, 21, 661.
37. **Sando B., Steiner F.** — Studies on the secretion of newly synthesized proinsulin and insulin, J. Clin. Investig., 1972, 51, 1 476.
38. **Steiner F., Oyer R.** — Insulin biosynthesis, Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A., 1967, 57, 473.
39. **Steiner F.** — Insulin biosynthesis and islet cell fonction Twenty-second postgranduate course Clinical Conf. 1975, Ian. 29—31. Chicago, S.U.A.
40. **Steiner F., Peterson I., Falkner S.** — Comparative aspects of proinsulin and insulin structure and biosynthesis, Proc. 8-th Congr. Int. Diabet. Fed. Excerpta Med., 1974.
41. **Steiner F., Kemmler W., Clark G.** — Ann. Physiol. Soc., 1972, 7, 175.
42. **Steiner F., Rubinstein A.** — The biosynthesis of insulin Proc. 8 th Midwest Conf. Endocrin., 1973.
43. **Williams F.** — The Pancreas, în: „Textbook of Endocrinology“ 5-th Edition, R. F. Williams (sub. red.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1974.
44. **Yip C.** — A bovine pancreatic enzyme, Proc. Nat. Acad. Sci. 1971, 63, 1 312.
45. **Bishop E., Polak M.** — The location of VIP in the pancreas of man and rat, Diabetologia, 1980, 18, 73.
46. **Bruzell D., Robertson L., Lsner L.** — Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during i.v. glucose tolerance test, J. Clin. End. Metab. 1976, 42, 222.
47. **Halter B., Porte D.** — Basal hyperglicemia in diabetes compensation for impared insulin secretion, X th Congr. IDF, Excerpta medica, 1979, 500, 550.
48. **Hedeskov I.** — Mechanism of glucose induced insulin secretion, Physiol. Rev., 1980, 60, 442.
49. **Metz A., Halter B.** — Paradoxical inhibition of insulin secretion by glucose in human diabetes mellitus, Clin. Endocrinol. Metab., 1979, 48, 827.
50. **Pfeiffer A., Halter B.** — Potentiation of insulin secretion to nonglucose stimules in normal man by tolbutamide, Diabetes, 1980, 29, 335.
51. **Pfeiffer M., Halter I., Porte D.** — Insulin secretion diabetes mellitus în: „Diabetes Mellitus“, Skyler I., Cahill G. (sub red.), N. Y., Medical Books, 1981.
52. **Porte D., Woods C., Smith H.** — Neural control of the pancreatic islets and its relation to stress hyperglycemia, în: „Diabetes mellitus: A pathophysiological approach to clinical practice“, Marliss E. B. (sub red.), J. Willey and Sons, New York, 1980.

INSULINA PLASMATICĂ. PRINCIPII DE DETERMINARE. FORME DE CIRCULAȚIE. FACTORII PLASMATICI „INSULIN-LIKE“. DEGRADAREA INSULINEI

Metodele de dozare a insulinei circulante sînt actualmente divizate în trei grupe: biologică *in vivo,* biologică *in vitro,* radioimunologică (13).

Primul grup cuprinde metode de dozare pe șobolani, folosiți după o sensibilizare la insulina exogenă cu diferite tehnici (hipofizectomie, adrenalectomie etc.). Cu acest sistem valorile insulinei plasmatice sînt mari (peste 200 μU./ml la normal).

Sensibilitatea metodei *in vitro* este mai mare; valorile insulinei circulante sînt în jur de 20 μU./ml plasmă.

Metoda de dozare radioimunologică satisface cerințele de specificitate și precizie.

Metodele biologice nu au putut fi înlocuite complet cu metodele radioimunologice. În sînge, sînt cuprinse substanțe care nu sînt identice structural cu molecula de insulină descrisă de Sanger. Acest fapt a determinat apariția noțiunilor de „activitate insulin-*like*“ (ILA) pentru măsurarea biologică și de „insulină măsurabilă imunologic“ (IMI) pentru rezultatul măsurării imunologice (14).

Cu ajutorul anticorpilor antiinsulină, ILA a putut fi divizată în două componente: o componentă inhibată *in vitro* de acești anticorpi — denumită *„ILA supressibil“* — și o componentă neinfluențată de adăugarea anticorpilor — denumită *„ILA non-supressibil“* (13).

Metodele *in vivo,* bazate pe efectul hipoglicemiant al insulinei la animalul viu, sînt în general dificil de executat.

Metodele *in vitro* au o răspîndire mai mare fiind mult mai ușor de efectuat. Ca material de experiență se folosesc diafragmul izolat și țesutul epididimal adipos de șobolan.

Determinarea radioimunologică a insulinei, introdusă de Yalow și Berson în anii 1959—1960, întrebuințează insulină marcată cu I^{131} și anticorpi antiinsulină. Insulina titrată astfel a fost denumită „insulină reactivă imunologică“ (IRI).

Forme de insulină circulantă. Utilizînd aceste tehnici diferite de dozare a insulinei, se pot titra în plasmă 3 forme de hormon circulant: insulina pancreatică, proinsulina și compușii PLC, și insulina imuno-non-supresibilă.

Insulina pancreatică este identificată cu oarecare aproximație cu IRI. Spunem cu aproximație deoarece prin măsurarea radioimunologică sînt cuprinse toate proteinele care formează un complex antigen-anticorp cu anticorpii antiinsulinici. Imunoreactivitatea antiserurilor este cea mai intensă la insulină, scade la formele intermediare și proinsulină și nu este măsurabilă față de peptidul C. Metodele radioimunologice nu determină deci numai insulina, ci și proteinele care reacționează încrucișat (proinsulina, intermediarii asociați ai acestui hormon-PLC).

Cînd se separă pe coloana de Sephadex ser uman, se obțin două vîrfuri imunoreactive de anticorpi antiinsulină. Majoritatea insulinei apare pe un vîrf înalt, simetric, denumit de Gorden „little insulin“ (insulină cu greutate moleculară mică), iar celălalt vîrf, mai mic, apare mai precoce (la jumătatea distanței între proteine și vîrful insulinei „little") și a fost denumit „big insulin" (insulină cu greutate moleculară mare) (7). Primul vîrf („big insulin") corespunde proinsulinei — și formelor sale intermediare (PLC). Al doilea vîrf („little insulin") corespunde insulinei propriu-zise (fig. III A.9).

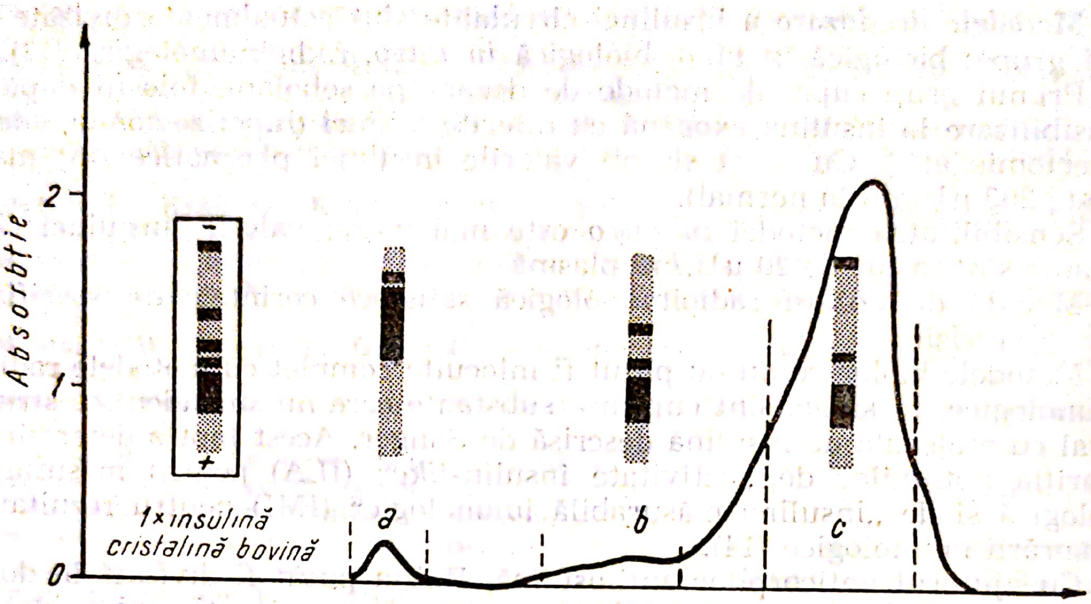


Fig. III A.9 — Model de eluție din filtrare în gel a insulinei de bovine cristalizată o singură dată pe gel Sephadex-50 în acid acetic 1 M (după Schlichtkrull).

Obiecția că metoda radioimunologică măsoară numai o parte din molecula de insulină — aceea care reacționează cu anticorpii (IMI — insulina măsurabilă imunologic) — nu poate fi respinsă. Partea din activitatea biologică care poate fi inhibată de anticorpi nu corespunde cu măsurătorile imunologice. Pentru acest motiv, Froesch (4) numește valorile imunologice drept „activitate imunologică a insulinei" (IRI), iar pe cea obținută biologic „activitate biologică insulin-*like*" (ILA). Valorile găsite diferă, pentru IRI fiind 10—20 µU./ml insulină *à jeun,* prin metode biologice pe diafragm obținîndu-se valori de 30—150 µU./ml și pe țesutul adipos de 50—500 µU./ml (7). (Discrepanța se datorează unui factor seric ce nu poate fi inhibat prin metodele biologice).

Proinsulina și PLC au fost descrise anterior.

Insulina non-supresibilă (NSILA). Prin tehnica de măsurare biologică *in vitro* a insulinei serice pe țesut adipos sau diafragm, numai o mică parte din activitatea biologică eficace (ILA) poate fi inhibată cu antiser față de insulina supresibilă (SILA). SILA concordă cu IRI, dispare după pancreatectomie, este foarte scăzută sau absentă în diabetul de tip juvenil (tip I) și este crescută în adenoamele insulare (a fost numită și „tipică"). Din contră „non-supressible ILA" (NSILA — numită și „atipică"), care reprezintă circa 10% din ILA persistă după pancreatectomie, nu prezintă vreo modificare esențială în coma diabetică, adenom sau în cursul încărcării cu glucoză și nu are nici o legătură cu insulina produsă în celulele beta (4; 6).

Prin extracție cu etanol sau filtrare în gel, NSILA a putut fi împărțită în două fracțiuni: o componentă insolubilă în etanol (circa 90% din NSILA totală și care a fost denumită NSILA-P), constituită dintr-o proteină cu greutate moleculară de 100 000—150 000 și o a doua componentă, cu greutate moleculară mai mică (6 000—10 000), solubilă în etanol, termostabilă, cu proprietăți asemănătoare insulinei și care a fost denumită NSILA-S (10% din NSILA totală).

Cercetări recente (5; 6) par să lămurească problemele legate de activitatea acestor „polipeptide insulin-*like*“ denumite în prezent factori de creștere *insulin-like* 1 și 2 (IGF$_1$ și IGF$_2$).

Salmon și Daughaday (3; 6) au demonstrat că un cartilaj incubat în ser, preluat de la un animal în creștere, răspunde prin creșterea incorporării de sulfat în glucozaminglicani și de timidină în ADN. Această activitate a serului a fost mai întîi denumită „factor de sulfatare“, iar în final „somatomedine“ (mediator al factorului de creștere). Mai tîrziu, s-a sugerat că IGF$_1$ și IGF$_2$ ar fi identice cu somatomedinele. Recent, s-a demonstrat că IGF$_1$ este identic cu somatomedina C. Somatomedina A este un amestec impur de IGF$_1$ și IGF$_2$. Mai tîrziu, au fost izolate și alte peptide *insulin-like* și *somatomedine-like*, extrase din serul uman, încă incomplet caracterizate.

Temin și colab. demonstrează în 1972 că efectele asupra proliferării tisulare *in vitro* nu se explică prin conținutul în insulină al serului. Utilizînd metode similare de extracție cu ale IGF și somatomedinelor, ei descoperă unele peptide pe care le numesc „activitate stimulatorie a multiplicării“ (MSA); aceste polipeptide pot fi sintetizate (6).

Secvența aminoacizilor IGF$_1$ a fost publicată în 1978 de Rinderknecht și Humbel (15). Pe baza acestei structuri, numele de NSILA-S a fost schimbat în „factor de creștere *insulin-like*“ (IGF).

IGF$_1$ (Fig. III A.10) este un polipeptid cu greutate moleculară de 7 500 constînd dintr-un singur lanț de aminoacizi. Are o configurație structurală asemănătoare cu a insulinei. IGF$_2$ (fig. III A.11) are o structură asemănătoare cu IGF$_1$. Asemănarea dintre IGF$_1$, IGF$_2$ și proinsulina este și mai mare, fapt care sugerează că aceste două grupe de hormoni au avut un precursor comun. Duplicarea genei și o evoluție ulterioară divergentă ar fi putut duce la o scindare a acestui precursor de proinsulină și IGF în timp ce IGF$_1$ și IGF$_2$ s-ar fi putut naște printr-o duplicare ulterioară de genă a unei gene primitive de IGF (6; 12; 16).

O comparație între insulinele diverselor specii de vertebrate și IGF 1 și 2 arată că dintre toți cei 51 de aminoacizi, 19 sînt invariabili prezenți în toate insulinele cunoscute. Dintre aceștia 17 sînt prezenți și în IGF$_1$ și IGF$_2$.

NSILA-S este un amestec de IGF$_1$ și IGF$_2$. Ea s-a dovedit că exercită un efect *insulin-like* asupra țesutului adipos și muscular. S-a mai demonstrat că NSILA-S are și o acțiune puternic hipoglicemiantă pe șoarecii adrenalectomizați, ca și preparatele pure de IGF$_1$ și IGF$_2$ (6).

Toate aceste celule au receptori insulinici. Au de asemenea și un receptor specific pentru IGF. În timp ce insulina nu se leagă de receptorii IGF, acesta dislocă insulina de pe receptorii săi specifici (are o acțiune de 60—100 ori mai slabă în captarea glucozei decît insulina). IGF exercită

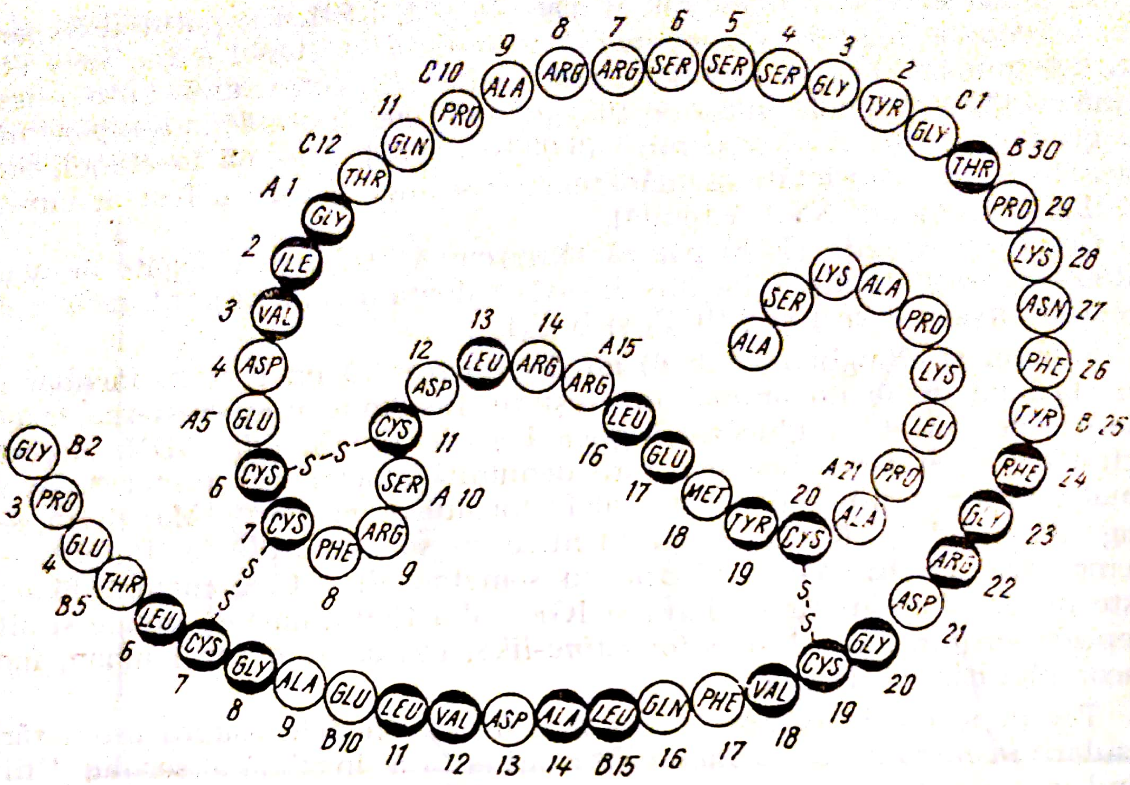

B2 GLY
3 PRO
4 GLU
B5 THR
6 LEU
7 CYS
8 GLY
9 ALA
B10 GLU
11 LEU
12 VAL
13 ASP
14 ALA
B15 LEU
16 GLN
17 PHE
18 VAL
19 CYS
20 GLY
21 ASP
22 ARG
23 GLY
24 PHE
B 25 TYR
26 PHE
27 ASN
28 LYS
29 PRO
B 30 THR
C 1 GLY
2 TYR
3 GLY
4 SER
5 SER
6 SER
7 ARG
8 ARG
9 ALA
C 10 PRO
11 GLN
C 12 THR
A 1 GLY
2 ILE
3 VAL
4 ASP
A5 GLU
6 CYS
7 CYS
8 PHE
9 ARG
A 10 SER
11 CYS
12 ASP
13 LEU
14 ARG
A 15 ARG
16 LEU
17 GLU
18 MET
19 TYR
20 CYS
A 21 ALA
PRO
LEU
LYS
PRO
ALA
LYS
SER
ALA
S–S
S–S
S–S

Fig. III A.10 — Structura primară a IGF$_1$. Pozițiile în care regiunile A sau B de IGF$_1$ sînt identice cu cele ale lanțului A sau B insulinic sînt notate în negru.

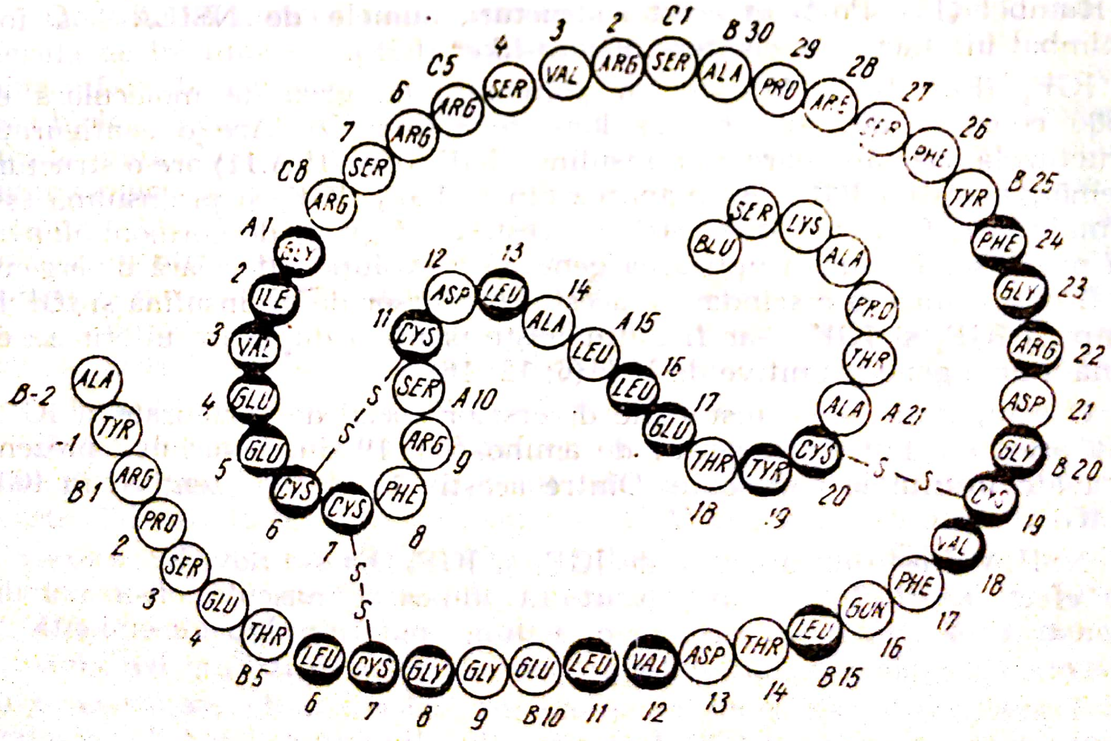
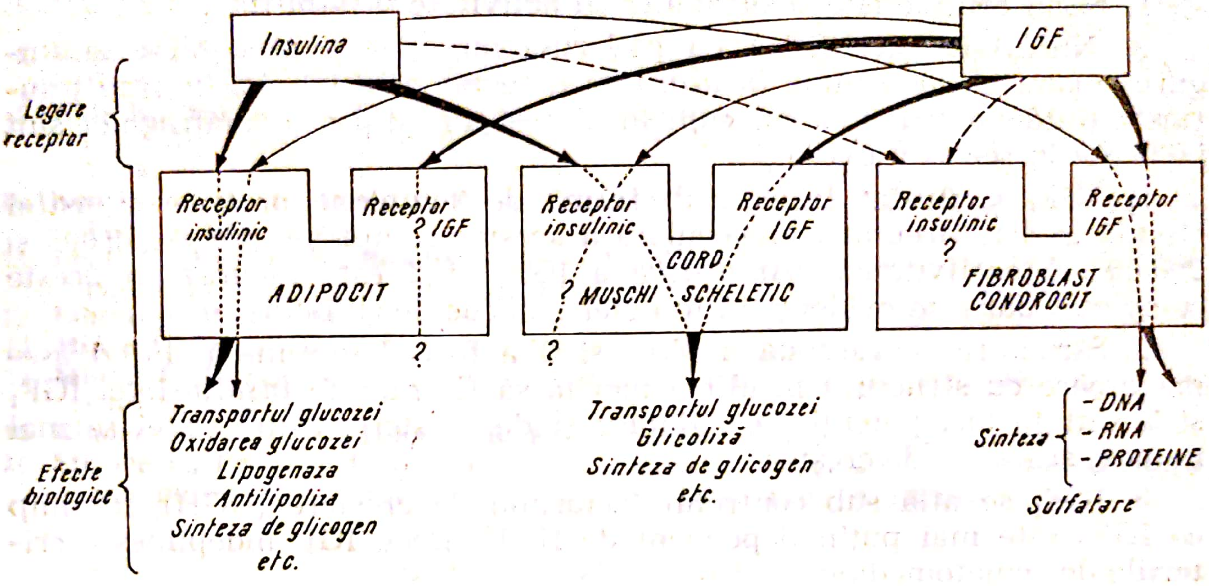

B-2 ALA
-1 TYR
B 1 ARG
2 PRO
3 SER
4 GLU
B5 THR
6 LEU
7 CYS
8 GLY
9 GLY
B10 GLU
11 LEU
12 VAL
13 ASP
14 THR
B15 LEU
16 GLN
17 PHE
18 VAL
19 CYS
B 20 GLY
21 ASP
22 ARG
23 GLY
24 PHE
B 25 TYR
26 PHE
27 SER
28 ARG
29 PRO
B 30 ALA
C1 SER
2 ARG
3 VAL
4 SER
C5 ARG
6 ARG
7 SER
C8 ARG
A 1 GLY
2 ILE
3 VAL
4 GLU
5 GLU
6 CYS
7 CYS
8 PHE
9 ARG
A 10 SER
11 CYS
12 ASP
13 LEU
14 ALA
A 15 LEU
16 LEU
17 GLU
18 THR
19 TYR
20 CYS
A 21 ALA
THR
PRO
ALA
LYS
SER
GLU
S–S
S–S
S–S

Fig. III A11. — Structura primară a IGF$_2$. Pozițiile în care regiunile A sau B ale IGF$_2$ sînt identice cu cele ale lanțului A sau B insulinic sînt notate în negru.

asupra țesutului adipos toate acțiunile care au fost observate pentru insulină.

Se poate conchide că IGF mimează efectele insulinei pe toate țesuturile studiate pînă în prezent. În unele condiții ea acționează și prin receptorii insulinici (țesut adipos) în altele numai prin receptorii IGF specifici (mușchi) (fig. III A.12).



Insulina
IGF
Legare receptor
Receptor insulinic
Receptor ? IGF
ADIPOCIT
Receptor insulinic
Receptor IGF
CORD
? MUȘCHI SCHELETIC
Receptor insulinic ?
Receptor IGF
FIBROBLAST CONDROCIT
?
?
Efecte biologice
Transportul glucozei
Oxidarea glucozei
Lipogenaza
Antilipoliza
Sinteza de glicogen
etc.
Transportul glucozei
Glicoliză
Sinteza de glicogen
etc.
Sinteza
- DNA
- RNA
- PROTEINE
Sulfatare

Fig. III A.12 — Acțiunea anabolică complementară a insulinei și IGF.

Prezența unei proteine cărăuș a IGF în ser a fost dovedită de Zapf (6). Toți hormonii peptidici — cu excepția somatomedinelor și MSA — nu competiționează cu IGF pentru legarea de proteinele cărăuș, deci aceste proteine sînt specifice pentru IGF_1 și IGF_2. Legarea IGF de proteina cărăuș abolește efectele ***insulin-like*** ale IGF. După Meuli, acest efect s-ar datora unei scăderi a pătrunderii IGF în momentul în care este legată de proteină. Aceste rezultate explică în final de ce IGF din circulație nu determină efecte ***insulin-like*** pe țesuturile țintă ale insulinei. Nu se poate însă explica de ce IGF legat de proteine poate acționa prin intermediul receptorilor la nivelul cartilajului sau altor țesuturi țintă. Proteina cărăuș este produsă de ficat. În ciroza hepatică există de exemplu foarte puțină proteină cărăuș.

Se știe azi că NSILA-P, această moleculă mare, nu poate fi disociată nici în molecule mici de NSILA-S și nici în IGF_1 și IGF_2. Nu este clar în prezent dacă există vreo legătură între NSILA-P și IGF în ceea ce privește structura, funcția și fiziologia.

Studiind tumorile extrapancreatice hipoglicemiante, Megysi (cit. de 6) reușește să determine prezența de NSILA-S printr-un test de legare la membrana hepatocitară (propunînd astfel ipoteza că hipoglicemiile s-ar datora producției excesive de NSILA-S). Zapf și Froech (6) în studiile lor nu găsesc în aceste tumori nici o urmă de IGF_1 și IGF_2, iar NSILA-S total determinată prin testul cu adipocite nu era crescut. Totuși, deoarece IGF acționează pe adipocite prin receptorii insulinici se poate ca Megysi să fi determinat în ser o moleculă care reacționează încrucișat cu receptorul pentru IGF de pe membrana hepatocitară. Sînt unele cercetări care arată că NSILA sînt crescute în aceste tumori. Legătura NSILA-P și IGF$_1$ și 2 nu este clară, încît interpretarea rezultatelor nu este posibilă. NSILA-P este o moleculă mare și e greu de înțeles cum ar pătrunde prin capilar pentru a interacționa cu insulina, IGF sau propriul său receptor, producînd astfel hipoglicemiile. Totuși este posibil ca NSILA-P să joace un rol patogenetic (4; 6).

În concluzie se poate spune că:

1. Serul conține cîteva substanțe cu activitate *insulin-like.*

A. NSILA-P sau NSILA cu moleculă mare, care probabil este singurul material cu acțiune *insulin-like* detectat prin tehnici în care țesuturile țintă pentru insulină cum ar fi țesutul adipos al diafragmei sînt incubate în ser fără extracție.

B. IGF$_1$ și 2 sînt legate sub formă de complexe proteice și astfel circulă în ser. Greutatea moleculară a acestor complexe este de 50 000 și 200 000. Bioactivitatea *insulin-like* a IGF$_1$ și 2 este ascunsă în aceste complexe, dar este evidențiată în determinările de sulfatare.

2. Structura secvențială a IGF$_1$ și 2 a fost determinată. Fiind asemănătoare cu structura insulinei merită să fie numite *insulin-like.* IGF$_1$ și 2 sînt factori potenți de sulfatare și de creștere, astfel că ei se mai numesc și factori de creștere.

3. IGF$_1$ se află sub controlul factorului de creștere (HGH), în timp ce IGF$_2$ este mai puțin dependent de HGH. Deci, IGF îndeplinește criteriile de somatomedine.

IGF$_1$ și 2 legate sînt prezente în cantități mari în ser. Cantitățile totale de IGF$_1$ și 2 se apropie de 120 μM/ml ser, corespunzînd la 300 μM/ml în termen de activitate *insulin-like.* Deci, este un imens rezervor potențial de material *insulin-like* în ser.

Scad după hipofizectomie la 5—10 μM/ml, iar la acromegali IGF$_1$ este de 3—5 ori mai mare, IGF$_2$ rămînînd normală.

4. Cunoștințele noastre despre IGF$_1$ și 2 prezintă un impact important teoretic și practic:

a) Diabeticii de tip I au un mare potențial „insulinic“ în serul lor sub forma de IGF$_1$ și 2. Dacă s-ar putea găsi o soluție pentru a separa IGF de proteina transportoare, ar putea rezulta un tratament excepțional al diabetului.

b) Atît IGF$_1$ cît și 2 au proprietăți de cea mai mare însemnătate în tratamentul diabetului. Ele au o mai mare afinitate pentru mușchi decît pentru țesutul adipos și ar putea deci exercita un efect anabolic mai marcat decît insulina, fără să genereze obezitatea.

BIBLIOGRAFIE — Insulina plasmatică

1. **Antoniades H.** — The structure of circulant insulines, Science, 1958, 127, 268.

2. **Daughaday W. T., Trivedi B.,** — and Kapadia M. — Measurement of insulin like growth fator II by a specific radioreceptor assay in serum normal and abnormal, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1981, 53, 289.

3. **Cueppers H. J., Poffenbarges P. L., Berger M., Berchtold P., Gries F. A., Gruencklel D., Ziemmermann-Telschow H., Müntefering H. and Zimmermann H.**

— In: „Current views in hypoglycemia and glucagon“, D. Andreani, V. J. Lefebre and V. Markes (sub red.), Academic Press, London, 1980.

4. **Froesch E. R., Müller A., Waldegel M.** — The circulant insulines, *Biochem. Biophys. Acta (Amst.)*, 1966, **121**, 360.
5. **Froesch E. R.** and **Zapf J.** — In: „Current views on hypoglycemia and glucagon“, D. Andreanu, P. J. Lefebre and V. Marks (sub red.), Academic Press, London, 1980.
6. **Froesch E. R., Zapf J., Humbel E.** — In: „Diabetes mellitus, theory and practice“, M. Ellenberg, H. Rifkin (sub red.), 1983.
7. **Gorden P., Roth I.** — The circulantes insulines, *Arch. Int. Med.*, 1969, **123**, 237.
8. **Kahn R., Neville M., Roth I.** — The big-big insulines, *Biochem. Biophys. Res. Commw.*, 1972, **48**, 136.
9. **Hall K., Takano R., Fryklung L.,** and **Sivertsson H.** — In: „Advances in metabolic disorders“, vol. 8, R. Luft și K. Hall (sub red.), Academic Press, New York, 1975.
10. **Komynendiyk W., Bouman R.** — The hepatique origine of NSILA, *Diabetologia*, 1970, 6, 379.
11. **Lenti G., Pagano G., Basetisani A.** — Insulinele macromoleculare de origine hepatică, *Minerva Med.*, 1973, **64**, 2 967.
12. **Liberti J. P.** and **Miller M. S.** — *J. Biol. Chem.*, 1980, **255**, 1 023.
13. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, București, 1977.
14. **Mincu I., Hâncu N.** — Bolile de metabolism în practica medicală, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
15. **Rinderkencht R.** and **Humbel R. E.** — *J. Biol. Che.*, 1978, **253**, 2 769.
16. **Steiner F., Peterson I., Folker S.** — Comparative aspects of proinsulin structure and biosynthesis, Proc. 8 th Congr. Int. Diab. Fed., Amsterdam, 1979.

DEGRADAREA INSULINEI

Degradarea insulinei este un proces complex și incomplet elucidat.

Ficatul pare a fi responsabil de peste 50% din degradarea insulinei, iar rinichiul de majoritatea restului. Țesutul muscular și adipos participă și ele probabil la degradare, dar contribuția lor este nesigură. Complexul hormon-receptor este, așa cum s-a arătat, supus unui proces de internalizare și degradare, cel puțin pentru o anumită parte. Enzimele care par să ia parte la acest proces sînt grupate pe 3 sisteme: insulin-protează; glutation-insulin-transhidrogenază (GIT); enzime lizozomale (18).

S-au luat în considerare trei mecanisme majore de degradare a insulinei (7):

1. metabolismul lizozomal
2. clivarea disulfidică
3. degradarea proteolitică specifică.

1. Lizozomii. S-a arătat că insulina poate fi internalizată și poate fi găsită asociată cu diferite organite intracelulare, unde este degradată. Cu material radioactiv (I^{125}), s-a stabilit (5; 7) că în lizozomii hepatocitului se găsește de 5 ori mai mult material radioactiv în 2′—5′ de la începutul experienței și de 10 ori la 30′—60′. Posner (22) ajunge însă la concluzia că materialul s-ar concentra în membranele Golgi (la 2′ 75—90%, iar la 20′ 44—55%).

2. Într-un timp, s-a crezut că treapta inițială și obligatorie în degradarea insulinei este reducerea punților disulfidice (7), care conduce la separarea lanțurilor A și B, ulterior degradate în mici peptide și aminoacizi de enzime proteolitice neospecifice (probabil lizozomale). Obligativitatea

acestei trepte rămîne incertă, ca și rolul acestui proces în metabolismul insulinei.

Enzima care are proprietatea reducerii benzilor disulfidice, GIT, este o protein-disulfid-oxido-reductază, ubicuitară. Localizarea predominentă intracelulară a activității protein-disulfid-oxido-reductazei este microzomală (1). Activitatea sa nu este limitată la insulină, orice peptid disulfidic putînd fi redus de această enzimă. Există și o enzimă, glutation-disulfid-oxido-reductază, cu localizare citoplasmatică, responsabilă pentru formarea proteinelor cu legături S-S și denumită tioltransferază. Această enzină are o anumită activitate *GIT-like*, dar are proprietăți diferite față de fracția microzomală.

Activitatea GIT se află sub control insulinic. Deficiența insulinică îi descrește activitatea. La concentrații mici de insulină degradarea acesteia scade (2); descreșterea activității GIZ poate de asemenea reflecta o descreștere a sintezei proteice (7).

3. Insulinproteaza. Un alt mecanism de degradare intracelulară a insulinei este o proteoliză directă neprecedată de clivarea disulfidică, proces descris prima dată de Mirsky (17), care n-a obținut însă o enzimă responsabilă purificată. Ulterior, enzima a fost izolată și purificată din mușchiul scheletic, din ficat și rinichi (4; 8; 9), fiind prezentă și în multe alte țesuturi. Ea se găsește atît în citozol, cît și în membrana plasmatică. Inițial, a fost numită protează insulinspecifică, crezîndu-se că nu degradează și proinsulina (4). Ulterior, s-a constatat că degradează, dar foarte lent și proinsulina; corpii intermediari între proinsulină și insulină sînt degradați cu atît mai repede cu cît sînt mai apropiați de insulină. Surprinzător este că aceeași enzimă degradează și glucagonul (13).

În prezent, se admite că insulinproteaza degradează insulina existentă la concentrații fiziologice, iar GIT în condițiile unei foarte înalte concentrații de insulină (24).

Mecanismul degradării insulinei prin insulinoprotează nu este încă lămurit. Clivajul inițial enzimatic pare să fie lanțul B în regiunea dintre benzile disulfidice; produsul rezultat are aceeași greutate moleculară ca și insulina, dar este compus din 3 lanțuri peptidice legate disulfidic între ele. Această insulină amputată își are proprietățile alterate, inclusiv descreșterea activității de legare a receptorului și a imunoprecipitabilității. Ulterioara clivare enzimatică duce la alte peptide, fără să se treacă peste 6 în final). Rezultanții peptidici produși sînt susceptibili la acțiunea în continuare a unor proteaze nespecifice (9).

Relația dintre degradarea insulinei și acțiunea insulinei. Se admite azi că degradarea insulinei poate reprezenta una din treptele de acțiune ale insulinei. Astfel, peptidul derivat din lanțul B-insulinic are activitate *insulin-like* (glucozooxidare, antilipoliză în adipocitele izolate de șobolan). Această regiune a lanțului B este aparent inclusă în interacțiunea moleculei de insulină cu receptorul și poate fi apoi accesibilă degradării imediate prin receptori.

Apare actualmente probabil că parte din acțiunea insulinei este mediată de un *second-messenger* produs după expunerea celulei la insulină. Aceasta este un mic peptid ce reproduce efectele insulinei în preparatele celulare (15) și este posibil ca el să derive din insulină. Cei mai mulți cercetători consideră că este vorba de un peptid rezultat din activitatea insulină-receptor.

Produșii de degradare ai insulinei. S-a demonstrat pe coloană cromatografică existența a 3 *peak*-uri: un *peak* cu greutate moleculară mare, un *peak* eluat în poziția insulinei și un *peak* cu greutate moleculară mică (16). S-a mai găsit și un alt *peak* între insulină și *peak*-ul cu greutate moleculară mică (10). Acest din urmă *peak* este iodotirozina sau un mic peptid ce conține iodotirozină. *Peak*-ul cu greutate moleculară mare este eterogen, cuprinzînd complexe insulină-receptor și alte molecule proteice complexe; complexul din poziția insulinei ar fi după unii lanțul A de insulină (12).

Degradarea hepatică a insulinei. Ficatul este sediul principal al *clearance*-ului insulinic. În condiții bazale, extragerea hepatică a insulinei la un singur pasaj *(first passage effect)* este de 50% (deși date recente sugerează valori mai joase).

Hiperinsulinemia și obezitatea scad extragerea hepatică a insulinei. Ciroza se asociază cu intoleranța la glucoză, rezistență la insulină, hiperinsulinism periferic (ultimul este atribuit creșterii secreției insulinei și scăderii captării hepatice a insulinei secretate).

Deși insulina și peptidul C sînt secretate în cantități echimoleculare, numai insulina este îndepărtată de ficat, peptidul C fiind metabolizat de către rinichi. În ciroză, prin scăderea captării hepatice, raportul insulină/peptid C devine mai mic. Scăderea *clearance*-ului se datorează în primul rînd șuntului portosistemic. La cirotici, există o mai mare secreție de insulină datorită rezistenței periferice crescute.

Celula hepatică are în medie 16 000 receptori membranari. Circa 88% din insulina legată disociază de pe celulă cu viteza T/2=5,6 minute; din aceasta, 50% este imunoreactivă (adică sugerează degradarea receptor-mediată). 12% din insulina legată cu T/2=3 ore sugerează internalizarea și degradarea. Activitatea membranară hepatocitară de degradare este datorită activității insulinoproteazei. Anticorpii la această enzimă reacționează cu membrana și inhibă degradarea. Degradarea se poate face și fără internalizare, unde activează alte enzime (GIT).

Rinichiul este după ficat locul cel mai activ pentru *clearance*-ul și degradarea insulinică (1/3 din insulina periferică), prin cel puțin două mecanisme:

— filtrare glomerulară și reabsorbție proximală a insulinei;

— un proces de non-filtrare.

Clearance-ul renal al insulinei (200 ml/min.) este mai mare decît filtrarea glomerulară. Rinichiul conține și insulinprotează și GIT. Membranele plasmatice celulare au receptori insulinici similari altor celule. Spre deosebire de ficat, îndepărtarea insulinei de rinichi este non-saturabilă. Îndepărtarea insulinei de către celulele tubulare este dependentă de temperatură. Captarea luminală este dependentă de metabolismul oxidativ, în timp ce aceea contraluminală nu pare să reclame energie.

Insuficiența renală funcțională conduce la alterarea acestui proces. Răspunzătoare de insuficiența captării insulinei ar fi scăderea masei funcționale renale și insuficiența și a altor țesuturi (prin dializă se ajunge la normalizare).

Țesutul adipos posedă de asemenea un sistem activ insulinodegradant, iar celulele adipoase izolate pot capta și inactiva insulina. Legarea și degradarea insulinei sînt două procese independente.

Cele mai multe studii arată că majoritatea degradării are loc în citozol, la fel ca în alte țesuturi. Și fracția lizozomală are acțiune în degradare, fapt demonstrat de Suzuki (23). Insulina este parțial degradată prin clivaj în lanțul B între benzile disulfidice, proces ce nu alterează greutatea moleculară dar schimbă proprietățile imunoreactive. Transferul ulterior la lizozomi ar duce la o degradare completă.

Degradarea insulinei are loc și în *alte țesuturi* (7):

— Celulele sanguine: monocitele, eritrocitele în mai mică măsură (eritroblastele în mare măsură).

— În insulele Langerhans, insulina nou sintetizată poate fi degradată intracelular înainte de a fi eliberată din celula beta.

— Placenta este foarte activă în procesul de degradare a insulinei.

— Mușchiul are o acțiune puternică în acest sens. Exercițiul muscular și unele boli (uremia) pot influența acest proces.

— Fibroblaștii leagă, internalizează și degradează insulina. 90% din activitatea degradativă a fost localizată în citozoli și este asemănătoare activității proteazei insulinice.

Degradarea insulinei la diabetici. Degradarea parțială a moleculei de insulină apare în timpul fazei rapide. Aceasta ar însemna ca o parte din insulina circulantă poate avea o activitate biologică alterată. Fiecare țesut își manipulează insulina în funcție de mai mulți factori: flux sanguin, număr de receptori și afinitatea lor, activitatea degradativă celulară și extracelulară, inhibitori tisulari și plasmatici ai degradării (7; 10).

Sistemul este extrem de complex și studiul său a dat rezultate contradictorii, pledînd, după autori, pentru o rată normală, crescută sau scăzută a *clearance*-ului metabolic la diabetici. Obezii și diabeticii non-insulinodependenți au o creștere a ratei de intrare a insulinei în plasmă și o scădere a ratei insulinei extravasculare, comparativ cu insulina plasmatică (probabil datorită scăderii receptorilor). Subiecții vîrstnici au modificări inverse. Studii la diabeticii insulinodependenți sînt mai complexe, datorită prezenței de anticorpi antiinsulinici. Acești anticorpi încetinesc probabil *clearance*-ul insulinei din organism de vreme ce complexul anticorp/insulină are un *clearance* mult mai lent decît insulina singură.

Între rezistența la insulină și degradare a fost găsită o corelație bună, fapt care a făcut pe unii să susțină că anumite stări de rezistență s-ar putea datora accelerării ratei de degradare la nivelul țesuturilor.

Degradarea insulinei injectată s.c. este realizată de enzime localizate în țesutul subcutanat. Berger (3) arată că injectarea s.c. de aprotinin, un inhibitor de protează, concomitent cu insulina, crește rata de absorbție a insulinei, fapt care sugerează că insulina suferă o degradare la locul de injectare s.c. La unii diabetici, degradarea locală poate fi accentuată. Astfel se observă situații cu severe rezistențe la insulina injectată s.c. și cu acțiune normală i.v. Paulsen (21) citează de ex. observația unei fete de 17 ani, la care nevoia de insulină s.c. a crescut de la 34 U/zi la 2000 U/zi și apoi la 5 000 U/zi, pe cînd i.v. erau necesare numai 225 U/zi; la cercetări bioptice, s-a găsit o creștere a degradării insulinice tisulare.

BIBLIOGRAFIE — Degradarea insulinei

1. **Ansorge S., Bohley P., Hanson B.** — Metabolism of insulin and glucagon, Eur. J. Biochem., 1973, 32, 27.
2. **Beck K., Nielsen H., Pedersen D.** — Insulin binding, insulin degradation and glucose metablism in human monocyts Diabetologia, 1970, **17**, 77.
3. **Berger M., Cuppers I., Offord E.** — The effect of aprotinin on the absorbtion of subcutaneously injected regular insulin, Diabetes, 1980, **29**, 81.
4. **Brush S.** — Purification and characterization of a protease with specificity for insulin from rat muscle, Diabetes, 1971, **20**, 140.
5. **Carpentier L., Gorden I., Orci L.** — Intracellular localization of I^{125} — insulin in hepatocytes from intact rat liver, Proc. Natl. Acad. Sci, U.S.A., 1979, **76**, 2 803.
6. **Draznin B., Solomons C., Sussman E.** — Decreased insulin binding and degradation associated with depressed intracellular ATP content, Diabetes, 1980, **29**, 221.
7. **Duckworth C., Kitabchi A.** — Insulin metabolism and degradation Endocrine Rev., 1981, 2, 210.
8. **Duckworth C.** — Insulin degradation by liver cell membranes, Endocrinology, 1979, **104**, 1 758.
9. **Duckworth C., Stentz F., Heinemann M.** — Initial site of cleavage of insulin by insulin protease, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1979, **76**, 635.
10. **Duckworth C.** — Insulin and glucagon degradation by the kidney, Biochem. Biophy. Acta, 1976, 531.
11. **Gliemann I., Sonne V.** — Binding and receptor mediated degradation of insulin in adipocytes, J. Biol. Chem., 1978, **253**, 7 857.
12. **Goldstein I., Livingston N.** — Insulin degradation by adipose tissue, Biochem. J., 1981, **186**, 351.
13. **Haskin K., Duckworth C.** — Sites of cleavage of glucagon by insulin glucagon protease, Biochem. Biophys. Res. Commw. 1975, **67**, 163.
14. **Kahn R., Baird K., Jarrett B.** — Effects of autoantibodies to the insulin receptor on isolated adipocytes, J. Clin. Invest., 1977, **60**, 1 091.
15. **Kicchle F., Jarrett L., Kotagal N.** — Isolation from rat adypocytes of a chemical mediator for insulin activation of pyruvate dehydrogenase, Diabetes, 1980, **29**, 852.
16. **Marshall S., Olefsky M.** — Effects of lysomatropic agents on insulin interactions with adipocytes, J. Biol. Chem., 1979, **254**, 10 153.
17. **Mirsky A., Perisutti G.** — The relative specificity of the insulinase activity of rat liver extracts, J. Biol. Chem., 1957, **228**, 77.
18. **Mincu I.**, Diabetul zaharat, Ed. Medicală, Buc., 1977.
19. **Mincu I., Hâncu N.** — Bolile de metabolism, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
20. **Olefsky I., Chang H.** — Interaction between insulin and its receptors after the initial binding event, Diabetes, 1979, **28**, 460.
21. **Paulsen P., Courtney W., Duckworth C.** — Insulin resistance due to massive destruction of s.c. insulin, Diabetes, 1979, **28**, 64.
22. **Posner I., Patel B., Verma K., Bergeron M.** — Uptake of insulin by plasmalemma and Golgi subcellular fractions of rat liver, J. Biol. Chem., 1980, **255**, 735.
23. **Suzuki K., Kono T.** — Internalization and degradation of fat cell bound insulin, J. Biol. Chem., 1979, **254**, 9 786.
24. **Thomas H.** — The role of insulinase in the degradation of insulin, Postgrad. Med. J., 1973, **49**, 940.
25. **Varandani T.** — Insulin degradation, Biochem. Biophys. Acta 1974, **371**, 577.
26. **Draznin B., Solomons C., Sussman E.** — Energy-dependent steps in insulin-hepatocyte interaction, Endocrinology, 1981, **108**, 8.

ANTAGONIȘTII NEHORMONALI AI INSULINEI

Prin antagonist insulinic se înțelege orice substanță sau factor care poate modifica acțiunea insulinei, se poate combina cu ea inactivînd-o sau care îi poate contracara efectul *in vitro* ori *in vivo* (3).

Unii hormoni (STH, catecolamine, glucagon, corticoizi etc.) au fost denumiți antagoniști fiziologici ai insulinei, din cauza capacității lor de a crește glicemia, de a produce insulinorezistență sau de a contracara hipoglicemia indusă *in vivo*.

Antagoniștii umorali nehormonali pot fi grupați în trei categorii:

1. Anticorpii antiinsulinici considerați ca fiind consecința insulinoterapiei.
2. Anticorpii antiinsulinici sau anticelulă beta, care fac din unele forme de diabet boli cu caracter autoimun.
3. Antagoniștii umorali, nehormonali, alții decît anticorpii.

Antagoniștii nehormonali sînt numeroși și cei mai mulți incerți. Pentru acest motiv, ne vom opri în mod deosebit numai asupra cîtorva mai importanți: sinalbumina, acizii grași liberi (NEFA sau FFA) și unele fracțiuni plasmatice proteice.

Sinalbumina, descrisă de Vallance-Owen în 1955 (5), este o substanță migrantă cu albuminele pe banda de electroforeză și denumită pentru acest motiv „Synalbumine insulin antagonist" (SIA).

În mod obișnuit, în plasma subiecților normali, se observă un antagonist insulinic în fracțiunea albuminică. Orice plasmă inhibă 1 000 µU/ml insulină adăugată *in vitro* (la concentrația obișnuită de albumină de 3,5—5,5%).

Studiind plasma diabeticilor obezi și a prediabeticilor, Vallance-Owen găsește că la o concentrație de numai 1,25% albumina este antagonistă față de insulină, fapt asemănător cu cel întîlnit la diabetici. SIA a fost izolată și în coma diabetică.

Antagonistul nu poate fi detectat la diabeticii hipofizectomizați sau în absența corticosuprarenalei (5).

De asemenea s-a observat că după eluționare, albumina din plasma diabeticilor astfel preparată este complet lipsită de puterea sa antagonistă.

Aceasta a dus la concluzia că nu albumina, ci o substanță asociată ei are acțiunea antagonistă. Substanța a fost numită sinalbumină.

Acest antagonist a fost separat de albumină și dializat după coagularea la cald a soluției albuminice. Are greutate mol. de 4 000 și se găsește în cantitate mare la diabetici. El inhibă acțiunea insulinei pe mușchi și nu pe țesutul adipos și traversează bariera placentară, fiind după unii responsabil de gigantismul fetal. După Vallance-Owen, acest antagonist este mediat prin axul hipofizosuprarenalian și se găsește la toți diabeticii insulinoindependenți și la 50—60% din rudele acestora.

După Ensinck (2) lanțul B al insulinei transportat în ser legat cu albumina ar fi de fapt sinalbumina; Zahnd consideră că lanțul B al insulinei se combină rapid cu insulina formînd polimeri ai lanțului B cu acțiune antagonistă.

Cercetări ulterioare au pus însă în discuție sinalbumina și efectele ei, problema rămînînd deschisă (5).

Creşterea **acizilor graşi liberi** (AGL) cunoscuţi şi sub denumirile de NEFA („non esterified fatty acids“) sau FFA („free fatty acids“) a fost întîlnită în tulburările de glicoreglare.

Rabdle (4) observă existenţa unei concentraţii crescute a AGL în diabetul de maturitate, deşi glicemia poate să fie normală (insulinemia este în general crescută). Se sugerează prin aceasta că ar exista o rezistenţă la acţiunea hipoglicemiantă şi de suprimare AGL — a insulinei. Efectul hipoglicemiant al insulinei ar fi diminuat datorită AGL crescuţi. La aceşti bolnavi şi acidul piruvic este crescut, fapt ce sugerează o întîrziere în metabolismul intracelular al glucozei după stadiul de acid piruvic. Frohman (8) găseşte o concentraţie diminuată a acizilor tricarboxilici. Cauza ar fi o scădere a enzimelor ce conţin grupul tiol- sau o aprovizionare scăzută cu CoA datorită unei oxidări crescute a acizilor graşi. (Metabolismul glucozei perturbat ar forţa organismul să recurgă la alte surse de energie).

Unele fracţiuni proteice plasmatice. În plasma unor bolnavi în comă diabetică a fost decalat un antagonist insulinic (distinct de sinalbumină), care dispare rapid odată cu echilibrarea metabolică a diabetului (3). Acest antagonist migrează pe hîrtia de electroforeză cu fracţiunea alfa-globulinică.

Un alt antagonist este şi o alfa$_2$-glicoproteină, care apare în plasmă ca o consecinţă a hipersecreţiei de STH (9) şi inhibă metabolismul glucozei. Există o similitudine între „alfa$_2$ — inhibitorul insulinic“ şi „factorul Unger“ (7) (factorul de foame) găsit în plasma şobolanului după 72 ore de foame. El nu are însă nici o legătură cu alfa$_2$-glicoproteina indusă de inflamaţie sau cu alfa$_2$-globulina care apare în coma diabetică.

Bornstain (1) consideră că „alfa$_2$-inhibitorul“ este similar cu antagonistul insulinic „somantin“ care este de fapt partea terminală a STH (începînd de la aminoacidul 166), fapt încă incomplet elucidat.

S-ar mai putea menţiona şi alţi antagonişti din aceeaşi serie (antagonistul lui Park şi Bornstein legat de beta-lipoproteină; antagonistul lui Baird şi Bornstein ş.a.), dar aceştia nu sînt unanim acceptaţi (3).

BIBLIOGRAFIE — Antagoniştii nehormonali ai insulinei

1. **Bornstein I.** — The insulin proteins inhibitor. Postgrad. J. (Suppl. martie) 1973, 49, 219.
2. **Ensink W., Williams H.** — The Synalbumina, Diabetes, 1967, 16, 289.
3. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, Buc., 1977.
4. **Randle I., Hales C.** — Insulin release mechanism, în: „Handbook of Physiology“, Ed. Williams and Wilkins, Co, Baltimore, 1972.
5. **Vallance-Owen I.** — The insulin antagonist, în: „Textbook of diabetes mellitus“ Lehmann Verlag, München, 1971.
6. **Zahnd R., Schidegger I.** — The insulin antagonist, Helv. Med. Acta., 1963, 30, 506.
7. **Unger R., Orci L.** — The insulinic inhibitor, Diabetes, 1977, 26, 241.
8. **Frohman A., Javid R.** — The insulin antagonists, Diabetes, 1967, 16, 443.
9. **Vargas L., Bronfman M.** — The new insulin-antagonist, Horm. Metab. Res., 1972, 6, 274.

ANTAGONIŞTII HORMONALI AI INSULINEI

Rolul biologic major al hormonilor „de contrareglare insulinică“ este de a permite eliberarea energiei din depozite (glicogenul hepatic 100 g = 400 calorii şi muscular 300 g = 1 200 calorii, proteinele musculare 10 kg =40 000 calorii şi ţesutul adipos, cca 14 kg=130 000 calorii în condiţiile încetării aportului alimentar sau ale unui consum energetic deosebit, operînd astfel ca să poată fi menţinut un nivel al glicemiei suficient pentru a asigura necesarul de glucoză al creierului şi altor organe vitale.

Aceşti hormoni au acţiune contrainsulinică atît prin sensul direcţionării fluxului nutrienţilor — dinspre depozite spre spaţiul extracelular — cît şi prin împiedicarea acţiunii insulinei la nivel de receptor sau prin diminuarea secreţiei de insulină. În lipsa completă a insulinei, nutrienţii mobilizaţi din depozite nu pot fi utilizaţi la nivelul ţesuturilor insulinosensibile. Balanţa între secreţia insulinei şi a hormonilor de contrareglare necesită un reglaj foarte nuanţat, care să permită organismului să supravieţuiască în condiţii foarte diferite.

Principalii hormoni de contrareglare insulinică sînt:

— hormonul de creştere
— catecolaminele
— glucagonul
— cortizolul.

Hormonul de creştere (GH = „growth hormone“), face parte din familia hormonilor somatomamotropi care mai cuprinde prolactina (PRL) şi somatomatropina placentară (HPL = „human placental lactogen“). Aceşti hormoni au o mare similitudine de structură şi funcţiune. GH, secretat de celulele hipofizei anterioare, este un polipeptid format din 191 aminoacizi avînd o greutate moleculară de aproximativ 21 000 daltoni.

Nivelul normal bazal şi *à jeun este* $\leqslant 5$ ng/ml plasmă (dozare radioimunologică), iar rata de secreţie la subiectul normal adult este de 500 µg în 24 de ore. Timpul de înjumătăţire în circulaţie este de 20 minute (16).

Asupra ţesuturilor ţintă, GH exercită efecte multiple. Pînă în prezent nu a putut fi evidenţiat un mecanism biochimic unic care să explice această varietate de efecte. O mare parte din efectele observate după administrarea *in vivo* nu au putut fi demonstrate în cursul experimentelor pe ţesuturi izolate cultivate. Acest fapt a putut fi explicat după ce s-a demonstrat că aceste efecte erau mediate prin „peptidele de creştere“ (somatomedine, NSILA) generate în organism sub influenţa GH.

Pe de altă parte, efectele administrării GH sînt diferite în funcţie de timpul scurs de la momentul administrării.

S-au putut diferenţia astfel efecte imediate şi efecte tardive.

Efectele imediate sînt tranzitorii, apar în scurt timp (30—60 minute) după administrarea unor doze farmacologice şi sînt de tip *insulin-like:* creşterea utilizării glucozei cu scăderea glicemiei, scăderea nivelului plasmatic al acizilor graşi liberi. Mecanismele prin care GH exercită aceste efecte nu sînt cunoscute.

Efectele tardive sînt cele mai importante şi devin manifeste după cel puţin două ore de la administrare. Dintre acestea, cele cu repercusiuni majore asupra metabolismului carbohidraţilor sînt următoarele:

1. Efectul insulinotrop. Hormonul de creștere determină creșterea conținutului în insulină al insulelor pancreatice și al răspunsului secretor insulinic la diverși stimuli.

Hormonul de creștere exercită acest efect direct asupra insulelor care pot fi astfel considerate un organ țintă major al activității sale (26).

Rămîne încă de stabilit dacă efectul insulinotrop este exercitat de GH ca atare, de un peptid eliberat sub influența sa sau prin modificarea hormonului.

Hipofizectomia alterează atît sinteza proteinelor din insulele pancreatice, inclusiv a celor implicate în secreția insulinei (calmodulina) și a insulinei, cît și utilizarea (oxidarea) glucozei la nivelul celulelor insulare (18).

2. Efectul antiinsulinic este efectul predominant exercitat de administrarea cronică sau hipersecreția endogenă de GH.

În 1930, Houssay demonstra că hipofizectomia determină scăderea severității diabetului la cîinii pancreatectomizați.

Mai tîrziu, în 1937, Young realiza diabet experimental la cîine prin administrarea zilnică de extracte de lob antehipofizar timp de cel puțin două săptămîni.

Alterarea toleranței la glucoză în acromegalie se caracterizează prin rezistență tisulară la acțiunea insulinei și nivel insulinemic crescut. Se consideră că nivelul crescut al GH antrenează rezistența la insulină prin defect postreceptor (3). Rezistența la insulină se constată și în stare bazală la un nivel normal al insulinemiei, cînd legarea insulinei de receptor nu este afectată (deci nu poate fi explicată prin defect la nivel de receptor). Alterarea toleranței la glucoză este observată după cel puțin 2 ore de la administrarea GH (10; 27), spre deosebire de glucagon și catecolamine care, acționînd prin intermediul AMP ciclic, antagonizează rapid insulina. Acesta este motivul pentru care GH nu joacă un rol important în contrareglarea imediată a hipoglicemiei, dar poate contribui la realizarea hiperglicemiei de „rebound“, tardivă, consecutivă unei hipoglicemii, așa cum se întîmplă în „efectul Somogyi“ (2).

La nivelul ficatului, acțiunea GH determină efecte asupra metabolismului glucidic prin creșterea neoglucogenezei și prin creșterea eliminării hepatice de glucoză după încărcare cu glucoză (2). În plus, GH administrat *in vivo* scade captarea glucozei de către mușchi și țesutul adipos.

Lipoliza periferică este crescută sub influența administrării cronice a GH. Nivelul acizilor grași liberi crește prin lipoliza periferică și prin împiedicarea reesterificării în celula adipoasă, datorită scăderii utilizării glucozei în adipocit, ceea ce duce la scăderea producției de glicerofosfat.

Acizii grași liberi competiționează cu utilizarea periferică a glucozei (ciclul Randle).

În condițiile carenței de insulină, excesul de GH favorizează cetogeneza.

Aceste acțiuni explică efectul „diabetogen“ al GH, caracterizat prin hiperglicemie cu niveluri crescute ale insulinei circulante și insulinorezistență.

Nivelul circulant al GH este variabil în cursul zilei, el fiind supus influenței unei multitudini de factori.

Hipotalamusul influențează secreția GH prin intermediul a două peptide:

— GHRF („growth hormone releasing factor“) stimulează secreția hipofizară a GH; acest factor nu a fost caracterizat structural încă.

— Somatostatina, un tetradecapeptid, inhibă secreția hipofizară a GH. Ea este secretată și de celulele D din insulele pancreatice și inhibă secreția de insulină și glucagon.

Hipoglicemia constituie un stimul puternic pentru secreția GH. Răspunsul secretor al GH la hipoglicemie necesită conexiuni normale cu hipotalamusul, cît și integritatea acestuia. Hipoglicemia nu produce răspuns secretor al GH la pacienții cu secțiune a tijei hipofizare (22) sau cu leziuni ale eminenței mediane situată în hipotalamus. Nivelul maximal al răspunsului secretor al GH este atins în 20—60′ după valoarea minimă hipoglicemică.

O scădere rapidă a glicemiei, chiar fără a se atinge niveluri hipoglicemice, este capabilă să antreneze un răspuns secretor de GH.

Astfel, scăderea glicemiei spre sfîrșitul unui test peroral de toleranță la glucoză antrenează creșterea secreției de GH al cărui nivel maximal este atins la cca 4—5 ore de la administrarea glucozei. Aceasta duce la înrăutățirea toleranței la glucoză după aproximativ 2—3 ore de la înregistrarea *peak*-ului secretor al GH (efect tardiv) confirmată prin repetarea unui nou test de toleranță la glucoză la 6 ore distanță de la administrarea glucozei în cadrul testului anterior (27).

Hiperglicemia suprimă secreția GH (23).

Secreția GH este stimulată puternic de diferite tipuri de *stress:* emoții puternice, *stress* chirurgical, exercițiul fizic.

Blocajul receptorilor alfa-adrenergici suprimă răspunsul GH la *stress,* exercițiu și hipoglicemie (14), pe cînd blocajul receptorilor beta-adrenergici mărește răspunsul GH la hipoglicemie. Răspunsul secretor la hipoglicemie al GH este blocat și de antagoniștii serotoninici: methysergida și cyproheptadina (1).

Răspunsul GH la diverși stimuli este mai mare la femei decît la bărbați datorită acțiunii stimulatorii a estrogenilor; administrarea estrogenilor la bărbați șterge diferențele de răspuns.

La femei, nivelul circulant al GH este mai mare în perioada ovulației și în faza luteală, comparativ cu faza foliculară a ciclului menstrual.

Nivelul plasmatic crescut al GH poate produce inhibiția secreției hipofizare a GH (inhibiție *feed-back* prin „buclă scurtă“). Se pare că această inhibiție se produce prin intermediul somatomedinei, al cărui nivel crescut produce inhibiția secreției hipofizare de GH.

Somatomedinele sînt substanțe peptidice circulante elaborate în principal în ficat sub influența GH, a insulinei, cît și a stării nutriționale. Ele mediază efectul de stimulare al creșterii atribuit GH și exercită asupra mușchiului și țesutului adipos acțiuni *insulin-like* datorită structurilor asemănătoare cu aceea a insulinei (17).

Glucagonul este un hormon polipeptidic (29 aminoacizi, greutate moleculară 3 485) secretat de celulele A din insulele pancreatice.

Acestea reprezintă aproximativ 15% din populația generală a unei insule pancreatice și sînt dispuse la periferia insulei. Între celulele A, care secretă glucagon și celulele B, care secretă insulina și ocupă „miezul“ insulei, se află interpuse celulele D cărora li se atribuie secreția de somatostatină. Între aceste celule există interrelații anatomofuncționale bine definite.

Glucagonul elaborat în celula A provine dintr-o moleculă precursoare mare supusă unor clivaje proteolitice succesive. El este secretat printr-un proces de exocitoză în circulația portală și exercită efecte metabolice importante asupra ficatului care este organul țintă principal. Aproximativ 25% din glucagonul secretat în circulația portală este captat și degradat în ficat (25).

Clearance-ul hepatic al glucagonului explică diferențele (uneori foarte mari) între nivelul glucagonului din circulația portală față de nivelul venos periferic. Acest gradient de concentrație este minim în condiții bazale și crește mult după stimularea secreției.

În circulație, glucagonul are un timp de înjumătățire foarte scurt (3—6 minute).

El este inactivat rapid prin enzime proteolitice în sîngele circulant, în ficat și rinichi. Cea mai mare parte a glucagonului circulant (50%) este catabolizată în rinichi. Scăderea degradării glucagonului în insuficiența renală cronică duce la creșterea nivelului său plasmatic.

Factorii care reglează secreția de glucagon. Prin variația producției hepatice de glucoză (care implică glicogenoliza și gluconeogeneza) se poate menține un nivel adecvat al glicemiei, care asigură consumul cerebral constant de glucoză în pofida unor variații foarte mari ale aportului alimentar și ale consumului de glucoză în țesuturile periferice. Acestea din urmă constituie, prin releu neural sau endocrin, semnale care la nivelul celulelor din insulele pancreatice vor permite modularea mixturii hormonale insulare în funcție de nevoi. La nivelul insulelor ajung semnale din afară, cît și din interiorul lor (25).

Celulele insulare sînt interconectate prin joncțiuni canaliculare („gap jonctions"), adevărate punți de legătură între două celule adiacente. Ele sînt constituite din particule globulare (conexoni) traversate de cîte un canalicul hidrofilic prin care pot trece, dintr-o celulă în alta, molecule de o anumită mărime. Această legătură joacă un rol în remarcabila coordonare a răspunsului secretor al celulelor A și B pancreatice care alcătuiesc astfel o unitate bihormonală (25). În afară de aceasta, comunicarea între celulele unei insule pancreatice se stabilește și prin lichidul interstițial care le scaldă. Acesta vehiculează produsul de secreție al unui tip de celule, care poate modifica răspunsul secretor al altui tip de celule din insule printr-un mecanism „paracrin" (25). Astfel, celulele A, prin secreția de glucagon, stimulează secreția celulelor B (insulină) și D (somatostatină). Somatostatina inhibă secreția celulelor A (glucagon) și a celulelor B (insulină), iar insulina inhibă secreția celulelor A (glucagon).

Semnalele din exteriorul insulelor sînt transmise pe cale neurală (noradrenalină, acetilcolină, neuropeptide) sau humorală (hormoni, nutrienți). Catecolaminele (în special noradrenalina) stimulează secreția de glucagon prin stimularea receptorilor β-adrenergici și inhibă secreția insulinei prin stimularea receptorilor alfa-adrenergici.

Hormonii de *stress* (cortizol, B-endorfine, GH, catecolamine) stimulează de asemenea secreția de glucagon. Cortizolul, în plus, crește sensibilitatea ficatului la acțiunea glucagonului. Acțiunea hormonilor eliberați în *stress* explică scăderea aproape instantanee (mai ales datorată catecolaminelor) a raportului de secreție insulină/glucagon, ceea ce permite creșterea marcată a producției hepatice de glucoză.

Hipoglicemia este un stimul puternic pentru secreția glucagonului. În prezența unor niveluri crescute ale insulinemiei, secreția glucagonului este rapid suprimată (prin efect inhibitor al insulinei pe secreția celulelor A). Așa se explică de ce, în hipoglicemia indusă prin administrare de insulină la subiecți normali, nivelul crescut inițial al glucagonului revine la valorile anterioare după 60 minute, în ciuda persistenței hipoglicemiei. Subiecții a căror secreție pancreatică de insulină este absentă prezintă niveluri crescute, persistente, ale glucagonului la hipoglicemie, prin lipsa efectului inhibitor al insulinei.

Pe de altă parte, hiperglicemia, prin intermediul creșterii secreției de insulină, suprimă secreția glucagonului la subiecții normali. Această supresie nu se observă însă la subiecții cu insulinosecreție insuficientă (diabet zaharat insulinodependent).

Aminoacizii (în special arginina) produc o creștere a secreției de glucagon concomitent cu creșterea secreției de insulină. Aceasta previne apariția hipoglicemiei în condițiile ingestiei unui prînz exclusiv proteic, care stimulînd secreția de insulină ar induce o hipoglicemie. Stimularea concomitentă a secreției de glucagon crește producția hepatică de glucoză și previne hipoglicemia.

Efecte metabolice. Glucagonul crește producția hepatică de glucoză prin glicogenoliză și gluconeogeneză. Glicogenoliza indusă de glucagon apare rapid după administrare. Efectul este mediat prin adenilciclază care crește nivelul celular al AMP ciclic. Aceasta activează o proteinkinază, care, la rîndul ei, activează fosforilazkinaza și aceasta catalizează trecerea fosforilazei din forma inactivă în forma activă, care, acționînd asupra glicogenului hepatic, eliberează glucoza.

Glucagonul produce acest efect numai asupra glicogenului hepatic. Glicogenul muscular nu este influențat de glucagon. Efectul glicogenolitic al glucagonului dispare în aproximativ 45—60 minute (4), chiar dacă se continuă administrarea lui. Acest fenomen nu este complet lămurit. Glucagonul exercită un efect stimulator direct pe celulele insulare B cu creșterea secreției de insulină care blochează rapid efectul glicogenolitic. Aceasta nu poate însă explica în totalitate dispariția în timp a efectului glicogenolitic al glucagonului, care se observă și atunci cînd hiperglucagonemia persistă în condițiile absenței secreției de insulină (4).

Glicogenoliza furnizează 75—80% din producția hepatică de glucoză după postul nocturn. În această situație, producția de glucoză prin neoglucogeneză are o contribuție redusă cantitativ.

În schimb, gluconeogeneza indusă de glucagon devine procesul principal prin care se realizează creșterea producției hepatice de glucoză în timpul postului prelungit, în diabetul zaharat dezechilibrat sau în exercițiul muscular.

Efectul de stimulare a glucogenogenezei se exercită tot prin intermediul creșterii concentrației intracelulare a AMP ciclic care, prin intermediul unor proteinkinaze, activează piruvatcarboxilaza și fructozo-1, 6-difosfatfosfataza, enzime importante în glucogenogeneză.

Glucagonul exercită un efect lipolitic periferic, evidențiabil în condițiile carenței de insulină, prin activarea trigliceridlipazei care produce scindarea trigliceridelor în acizi grași și glicerol. În aceleași condiții de carență insulinică, glucagonul exercită un efect cetogen (prin activarea acilcarnitintransferazei hepatice și scăderea nivelului malonil-CoA) deviind metabolismul acizilor grași spre cetogeneză. Această acțiune metabolică a glucagonului reprezintă o modalitate prin care organismul se poate adapta la postul prelungit, utilizînd corpii cetonici ca substrat energetic. În condițiile în care pancreasul posedă o capacitate normală de insulinosecreție, aceasta este stimulată de corpii cetonici și face posibilă utilizarea lor la nivelul țesuturilor periferice fără a se produce o acidocetoză importantă. În cazul în care capacitatea insulinosecretorie a pancreasului este mult diminuată, corpii cetonici produși în exces se acumulează, neputînd fi utilizați și apare acidoza metabolică (cetoacidoza).

Rolul major fiziologic al glucagonului este de a realiza, prin interacțiunea cu insulina, o concentrație sanguină a glucozei suficientă să asigure aportul necesar de glucoză la țesutul cerebral în condițiile unui *turnover* foarte variabil al glucozei impus de multitudinea situațiilor la care poate fi expus organismul (post prelungit, *stress,* exerciții musculare). Aceasta se realizează prin variația raportului între nivelul secreției insulinei și glucagonului. După Unger, raportul insulină/glucagon, variază invers cu nevoia pentru producția endogenă de glucoză (25). Rolul „diabetogen“ al glucagonului este încă subiect de controversă.

Efectul hiperglicemiant al glucagonului este de scurtă durată datorită stimulării secreției de insulină (la subiectul normal) care inhibă prompt efectul glicogenolitic, gluconeogenetic și lipolitic al glucagonului. La normal, hiperglucagonemia nu alterează utilizarea glucozei administrată per-oral (2).

Pe de altă parte, niveluri crescute ale glucagonului, în condițiile unei secreții insuficiente ale insulinei, pot antrena o hiperglicemie (20).

Supresia glucagonului prin administrarea de somatostatină întîrzie dezvoltarea hiperglicemiei și cetozei la diabeticii insulinodependenți la care s-a întrerupt administrarea insulinei (8).

Administrarea exogenă de glucagon la bolnavii cu diabet zaharat insulinodependent antrenează un dezechilibru metabolic cu hiperglicemie și cetoză (19).

Tumorile pancreatice secretante de glucagon (glucagonoame) se însoțesc de alterarea toleranței la glucoză sau de diabet zaharat, uneori sever și greu controlabil (9).

Aceste date ne fac să considerăm că, cel puțin în diabetul zaharat dezechilibrat, nivelul circulant crescut al glucagonului contribuie la deteriorarea metabolică și nu este numai o consecință a acesteia.

Catecolaminele. Adrenalina și noradrenalina sînt cei mai puternici hormoni de contrareglare insulinică (2).

Medulosuprarenala secretă adrenalină și noradrenalină într-o proporție de 4 : 1.

Noradrenalina mai este eliberată de terminațiile nervoase adrenergice. Nivelul ei plasmatic reflectă raportul între cantitatea de noradrenalină nerecaptată de terminațiile nervoase și metabolizarea în țesutul în care a fost eliberată. De aceea, nivelul circulant al noradrenalinei nu este un indicator fidel al activității simpatice (11).

Nivelul bazal al noradrenalinei în plasma venoasă este de 0,3 ng/ml, iar al adrenalinei de 0,05 ng/ml. Efectele metabolice ale catecolaminelor sînt mediate prin stimularea receptorilor alfa- și beta-adrenergici. Efectele stimulării receptorilor beta-adrenergici (glicogenoliză hepatică și musculară) se realizează prin activarea adenilcilazei și creșterea nivelului celular al AMP-ciclic prin care este activată proteinkinaza cAMP-dependentă. Este activată în cele din urmă fosforilaza concomitentă cu inhibiția glicogenosintetazei. Stimularea receptorilor alfa-adrenergici nu se însoțește de creșterea AMP ciclic.

La nivelul ficatului, aceste procese duc la eliberarea de glucoză.

La nivelul mușchiului, glucozo-6-fosfatul rezultat din glicogenoliză nu poate fi eliberat în circulație deoarece în mușchi lipsește glucozo-6-fosfataza. El este utilizat local pe calea glicolizei și rezultă lactat.

Stimularea receptorilor beta-adrenergici la nivelul pancreasului duce la creșterea secreției de glucagon, iar stimularea receptorilor alfa-adrenergici produce inhibiția secreției de insulină.

Receptorii alfa- și beta-adrenergici din pancreas se află sub controlul centrilor nervoși superiori. Stimularea nucleului ventromedial din hipotalamus produce stimularea receptorilor beta-adrenergici din pancreas cu eliberarea de glucagon.

Catecolaminele au, pe lîngă efectul hiperglicemiant și un efect lipolitic periferic, exercitat atît prin efect direct, stimulînd transformarea trigliceridlipazei din forma inactivă în forma activă, cît și indirect, prin inhibiția secreției pancreatice de insulină.

Lipoliza crește nivelul plasmatic al acizilor grași liberi (AGL) și al glicerolului.

Catecolaminele determină o scădere a utilizării glucozei la nivelul mușchiului și adipocitului. Scăderea utilizării glucozei în adipocit scade formarea de glicerofosfat, fapt ce împiedică reesterificarea AGL eliberați în sînge. Consecința este creșterea nivelului plasmatic al AGL care, la nivelul hepatocitului, sînt dirijați pe calea catabolică a cetogenezei, datorită scăderii secreției de insulină și creșterii secreției de glucagon.

Lactatul eliberat în urma glicogenolizei musculare, cît și glicerolul rezultat prin lipoliză sînt transformați prin neoglucogeneză în glucoză. Acest proces este de asemenea stimulat de catecolamine.

În concluzie, creșterea nivelului plasmatic al catecolaminelor exercită un puternic efect hiperglicemiant atît prin mecanisme directe (crește glicogenoliza și neoglucogeneza hepatică), cît și indirecte prin inhibiția secreției de insulină și stimularea secreției de glucagon. Efectul cetogen al catecolaminelor se manifestă în special în condițiile unei carențe de insulină, așa cum se întîmplă în diabetul zaharat de tip I (insulinodependent).

Dintre stimulii puternici ai secreției de catecolamine menționăm: *stress*-ul psihic, exercițiul muscular intens, leziuni severe ale organismului, hipoglicemia. Acțiunea catecolaminelor este dirijată astfel încît să elibereze substanțele energetice din depozite într-o formă simplă (glucoză, AGL), rapid utilizabilă. În cazul *stress*-ului psihic, prin releu neuroendocrin creșterea rapidă a secreției catecolaminelor declanșează creșterea producției hepatice de glucoză și creșterea concentrației AGL, furnizînd cu anticipație substratul energetic necesar pentru ca organismul să poată face față unei situații de urgență ce implică un consum energetic rapid și intens: „fuga sau lupta“. Inhibiția secreției de insulină permite reducerea consumului de glucoză la nivelul țesuturilor insulinosensibile, astfel ca organele vitale (creier) să aibă un aport suficient de glucoză.

Hipoglicemia este unul din cei mai puternici stimuli ai secreției de catecolamine. El este declanșat în momentul în care glicemia scade sub 50 mg/100 ml. Spre deosebire de STH, secreția de catecolamine nu este stimulată de scăderea glicemiei (de la un nivel hiperglicemic la altul mai puțin hiperglicemic) dacă nu este atins pragul hipoglicemic.

În hipoglicemie, nivelul plasmatic al adrenalinei crește de 50 de ori, pe cînd cel al noradrenalinei crește de 3—4 ori (6). Aceasta se explică prin activarea preferențială în această situație a secreției medulosuprarenalei. Senzorii pentru hipoglicemie sînt reprezentați de neuroni situați la diferite niveluri ale nevraxului. Acești neuroni activează secreția medulosuprarenalei (5).

Răspunsul medulosuprarenalei la hipoglicemie este foarte rapid. Creșterea adrenalinei apare cu 10 minute înainte de creșterea secreției glucagonului (7).

Adrenalina este hormonul de contrareglare cu rolul cel mai important în apărarea imediată a creierului împotriva hipoglicemiei (11).

Hipersecreția masivă de catecolamine în cadrul feocromocitomului determină alterarea toleranței la glucide cu scăderea secreției de insulină. Nu se întîlnesc forme severe de diabet cu necesități de insulină (decît în cazul unei asocieri întîmplătoare feocromocitom și diabet zaharat). Alterarea toleranței la glucoză dispare de obicei după o lună de la îndepărtarea tumorii (9).

Cortizolul este secretat de corticosuprarenală sub influența secreției de ACTH hipofizar.

Nivelul plasmatic este în funcție de momentul zilei (deoarece secreția cortizolului, ca și a ACTH, variază după un ritm circadian) și atinge dimineața 10—25 µg/100 ml, iar seara scade sub 10 µg/100 ml (13).

Rata de secreție în 24 de ore este de 12—30 mg (13). Cortizolul exercită un efect antiinsulinic prin cumularea unei multitudini de acțiuni exercitate la nivelul ficatului, mușchiului și țesutului adipos, cît și prin efectul „permisiv“ pentru acțiunea celorlalți hormoni de contrareglare insulinică. La nivelul mușchiului, exercită un efect catabolic manifestat prin accelerarea degradării proteinelor tisulare în aminoacizi, care sînt eliberați în circulație.

La nivelul ficatului, cortizolul exercită un evantai de acțiuni al căror rezultat final este creșterea gluconeogenezei și a producției hepatice de glucoză.

Prin inducție enzimatică (sinteza *de novo* a enzimelor), el crește activitatea transaminazelor care îndepărtează nitrogenul aminic, treaptă necesară în neoglucogeneza din aminoacizi. Secundar, crește activitatea enzimelor implicate în captarea nitrogenului aminic și în ureogeneză.

Cortizolul activează fosfoenolpiruvatcarboxikinaza (prin sinteza *de novo* a enzimei) necesară pentru conversia oxalacetatului în fosfoenolpiruvat — secvență din calea gluconeogenezei. Se știe că, în afară de glicerol, în gluconeogeneză toate celelalte substrate glucoformatoare trec prin această cale a transformării piruvatului în oxalacetat (secvență catalizată de piruvatcarboxilază, care este activată de glucagon); oxalacetatul trece în fosfoenolpiruvat.

De asemenea, cortizolul activează defosforilarea glucozofosfatului prin creșterea activității glucozo-6-fosfatazei. Aceasta face ca eliberarea de glucoză din ficat să crească.

La nivelul țesutului adipos, cortizolul activează eliberarea de AGL prin lipoliză. El exercită un efect permisiv al acțiunii unor hormoni antiinsulinici cu efect lipolitic (STH, glucagon, catecolamine). Diminuarea utilizării glucozei în adipocit sub influența cortizolului scade sinteza de glicerofosfat și împiedică reesterificarea AGL.

Creșterea nivelului AGL, cît și scăderea utilizării glucozei în țesuturile periferice produc o rezistență la acțiunea insulinei.

La nivelul receptorului insulinic, cortizolul în exces determină reducerea captării insulinei de receptor printr-o diminuare a afinității acestuia. Efectul de rezistență tisulară la acțiunea insulinei observat în hipercortizolism este indus însă în principal prin defect postreceptor (21).

Efectul asupra utilizării glucozei este relativ tardiv, apărînd după aproximativ două ore de la creșterea nivelului cortizolului (24).

Printre stimulii secreției axului hipofizocorticosuprarenal ce duc la creșterea nivelului cortizolului sînt de menționat *stress*-ul chirurgical, administrarea de pirogeni, anxietatea acută și hipoglicemia.

Creșterea secreției de cortizol apare după aproximativ 15 minute de la momentul inducerii hipoglicemiei. Intervenția relativ tardivă a secreției de cortizol, cît și exteriorizarea tardivă a efectelor tisulare pledează pentru un rol minor al cortizolului în apărarea creierului împotriva hipoglicemiei.

Intoleranța la glucoză, întîlnită la 90% din pacienții cu sindrom Cushing, se caracterizează prin insulinorezistență. În 20% din cazuri, se observă diabet zaharat manifest clinic.

În majoritatea cazurilor, după tratamentul cu succes al hipercortizolismului toleranța la glucoză se normalizează (9).

BIBLIOGRAFIE — Antagoniștii hormonali ai insulinei

1. **Bivens C. H., Lebovitz H. E., and Feldman J. M.** — Inhibition of hypoglicemia-induced growth hormone secretion by the serotonin antagonist cyproheptadine and methysergide, N. Engl. J. Med., 1973, **289**, 236—239.
2. **Bratusch-Marrain P. R.** — Insulin-Counteracting Hormones: Their Impact on Glucose Metabolism, Diabetologia, 1983, **24**, 74—79.
3. **Bratusch-Marrain P. R., Smith D., DeFronzo R. A.** — The effect of growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1982, **55**, 973—982.
4. **Bomboy D. J., Lewis S. B., Lacy W. W.** — Transient stimulatory effect of sustained hyperglucagonemia on splanchnic glucose production in normal and diabetic man, Diabetes, 1977, **26**, 177.
5. **Cantu R. C., Wise B. L., Goldfien A., Gullixson K. S., Fischer N. and Ganong W. F.** — Neural pathways secretion produced by hypoglicemia, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1963, **114**, 10—13.
6. **Cryer P. E.** — Isotope-derivative measurements of plasma norephinephrine and epinephrine in man, Diabetes, 1976, **26**, 1 071—1 085.
7. **Garber A. J., Cryer P. E., Santiago J. V., Haymond M. W., Pagliara A. S. and Kipnis D. M.** — The role of adrenergic mechanisms in the substrate and hor-

monal response to insulin-induced hypoglycemia in man, J. Clin. Invest. 1976, 58, 7—15.

8. **Gerich J., Lorenzi M., Bier D., Schneider V., Tsalikian E., Karim J., Forsham P.** — Prevention of human diabetic ketoacidosis by somatostatin. Evidence for an essential role of glucagon, N. Engl. J. Med., 1975, 292, 985—986.

9. **Harrison L. C., and Flier J. S.** — Diabetes Associated with Other Endocrine Diseases, în: „Secondary Diabetes: the Spectrum of the Diabetic Syndromes", Podolsky S. and Viswanathan M. (sub red.), Raven Press, New York, 1980.

10. **Kipnis D. M.** — Growth hormone and insulin antagonism, în: „On the Nature and Treatment of Diabetes", Leibel B. S. and Wrenshall G. A. (sub red.), ICS 84 Excerpta Medica, Amsterdam, 1965.

11. **Landsberg L. and Young J.** — Catecholamines and the Adrenal Medulla, în: „Metabolic control and disease", Bondy P. K., Rosenberg L. E. (sub red.), W. B. Saunders, 1980.

12. **Larson B. A., Williams T. L., Lewis U. J., Vande Laan W. P.** — Insulin secretion from pancreatic islets: effects of growth hormone and related proteins, Diabetologia, 1978, **15**, 129—132.

13. **Liddle G. W.** — The Adrenal Cortex, în: „Textbook of Endocrinology", Williams R. H. (sub red.), Fifth Edition, W. B. Saunders, 1974.

14. **Martin J. B.** — Neural regulation of growth hormone secretion, N. Engl. J. Med., 1973, **288**, 1 384—1 393.

15. **Merimee T. J.** — The Diabetic Syndrome in the Growth Hormone Deficient Dwarf, în: „Secondary diabetes: The Spectrum of the Diabetic Syndromes", Podolsky Viswanthan M. (sub. red.), Raven Press, New York, 1980.

16. **Ontjes D. A., Walton J. and Ney R. L.** — The Anterior Pituitary Gland, în: „Metabolic Control and Disease", Bondy P. K. and Rosenberg L. E. (sub red.), Eighth Edition, W. B. Saunders, 1980.

17. **Phillips L. S. and Rena Wassilopoulou-Selin** — Somatomedins, N. Engl. J. Med., 1980, 371—380 și 438—446.

18. **Pierluisi J., Pierluisi R., and Achroft S. J. H.** — Effects of Hypophysectomy and Growth Hormone on Cultured Islets of Langerhans of the Rat, Diabetologia, 1982, **22**, 134—137.

19. **Raskin P., Unger R. H.** — Effects of exogenous hyperglucagonemia in insulin-treated diabetics, Diabetes, 1977, **26**, 1 034—1 039.

20. **Rizza R. A., Verdonk C., Miles J., Service F., Gerich J. E.** — Effect of intermitent endogenous hyperglucagonemia on glucose homeostatis in normal and diabetic man, J. Clin. Invest., 1979, **63**, 1 110- -1 123.

21. **Rizza R. A., Mandarino L. J., Gerich J. E.** — Cortisol induced insulin resistance in man: Imparired suppresion of glucose production and stimulation of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1982, **54**, 131—138.

22. **Roth J., Click S. M., Yalow R. S. and Berson S. A.** — Secretion of human growth hormone: Physiologic and experimental modification, Metabolism, 1963, **12**, 577—581.

23. **Roth J., Click S. M., Yalow R. S., and Berson S. A.** — The influence of blood glucose and other factors on the plasma concentration of growth hormone, Diabets, 1964, **13**, 355—351.

24. **Shamoon H., Samon V., Sherwin R. S.** — The influence of acute physiological increments of cortisol on fuel metabolism and insulin binding to monocytes in normal humans, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1980, **50**, 459—501.

25. **Unger R. H., and Orci L.** — Glucagon and the A Cell: Physiology and Pathophysiology, N. Eng. P. Med., 1980, **304**, 1 518—1 524 și 1 575—1 579.

26. **Whittaker P. G. and Taylor K. W.** — Direct Effects of Rat Growth Hormone on Rat Islets of Langerhans in Tissue Culture, Diabetologia, 1980, **18**, 323—328.

27. **Yalow R. S. and Berson S. A.** — Secretory responses of HGH and ACTH in diabetic and non diabetic subjects, Proceedings of the Seventh Congress of the International Diabetes Federation, Excerpta Medica ICS 231 Amsterdam, 1971.

RECEPTORII INSULINICI ȘI ACȚIUNEA INSULINEI

În ultima decadă, numeroase studii au avut în vedere în special bazele moleculare ale acțiunii insulinei. Principala achiziție adusă de aceste cercetări este argumentarea faptului că efectele intracelulare ale hormonului rezultă din interacțiunea inițială a insulinei cu receptorii specifici situați la suprafața celulei.

Receptorii insulinici de pe celulele țintă îndeplinesc două funcții majore (6):

1. Recunosc în mod specific moleculele de insulină dintre ceilalți hormoni și substanțe circulante.
2. Declanșează reacții intracelulare care au ca rezultat creșterea transportului substratului în celulă.

Receptorii apar ca fiind glicoproteine cu greutate moleculară între 150 000—300 000. Receptorii nativi de la nivelul diferitelor țesuturi țintă sînt formați din legarea prin punți disulfidice a unor subunități de tip alfa cu greutatea moleculară de 125 000—135 000 și a unor subunități beta cu greutatea moleculară de 90 000 (6; 11).

Receptorii par să fie un heterotetramer de tipul (alfa-beta)$_2$ cu 4 subunități legate covalent prin punți disulfidice între lanțuri (α—α—S==S—β—β). În condițiile de non-denaturare receptorii insulinici solubilizați din membranele celulare hepatocitare și adipocitare au o rază de 70 Å și o rată de sedimentare de 11 S, de la care se calculează greutatea moleculară de 300 000.

Deși numărul *situs*-urilor care leagă insulina pe fiecare moleculă de receptor nu s-a stabilit definitiv, s-a sugerat că receptorul este multivalent. În fig. III A.13, sînt arătate subunitățile de structură ale receptorilor, în dublă simetrie cu o unitate asimetrică afla-beta, fapt care sugerează că două molecule de insulină sînt legate de fiecare moleculă de receptor.

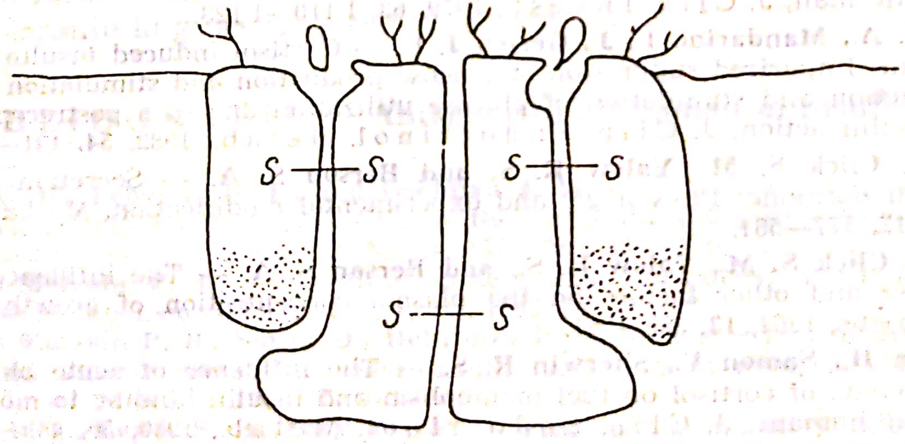


Fig. III A.13 — Model schematic al subunităților structurale ale receptorului insulinei (după Iacobs St. și Cuatrecasas P.).

În majoritatea cazurilor locul de legare al insulinei este concav.

Rata de disociere a insulinei este mai rapidă în prezența insulinei native sau a unui grad înalt de saturare a receptorilor (25).

Numărul receptorilor membranari pentru insulină ai unei celule variază între 50 000 (adipocit) și 250 000 (hepatocit).

Studii în cultură de limfocite umane au arătat că I^{125} insulină și I^{125} antiinsulină anticorpreceptori sînt redistribuiți pe suprafața celulară a membranei în funcție de temperatură. Hormonul se leagă inițial la temperatură scăzută într-un mod difuz în jurul membranei plasmatice, dar la temperaturi crescute ligantul se redistribuie către polul Golgi al celulei. Insulina iodurată este activă și reprezintă un proces saturabil dependent de timp, de temperatură și insulină folosită. Asocierea I^{125} — insulină — receptor este un proces bimolecular cu o rată (constantă) de $1,5 \times 10^{7}\ M^{-1}\ sec^{-1}$ în timp ce disocierea are rata de $7,4 \times 10^{-4}\ sec^{-1}$. Pe baza acestor rate disocierea constantă a complexului insulină-receptor celular este de 5×10^{-11} M, fiind similară cu concentrația cunoscută a insulinei în serul subiecților *à jeun* (10 U./ml plasmă). Optimul de legătură are loc la pH 7,5; legătura scade la temperaturi joase (4; 5).

Receptorii insulinici pot exista la suprafața membranei la întîmplare, fie izolați, fie grupați. Pot fi de asemenea și localizați în structuri specializate numite „coated pits" (invaginații).

Cuatrecasas (5) consideră că receptorii insulinici sînt specifici și saturabili și că legătura insulinei marcate poate fi blocată de insulina nativă. Proinsulina are o afinitate de 20 ori mai scăzută decît insulina nativă.

Somatomedinele A și C, care stimulează sinteza proteoglicanului în cartilaj și induc replicarea celulară într-o varietate de celule urmînd multe din acțiunile metabolice ale insulinei, pe lîngă receptorii distincți de care se leagă inițial, se leagă cu afinitate joasă și de receptorii insulinici. Și anumite lecitine din plante, concavalina A, aglutininele din germenii de grîu etc. au efecte *insulin-like* pe receptorii insulinici din membrana celulelor adipoase.

Digestia membranei celulare adipoase prin neuramidinază, urmată de digestia prin beta-galactozidază sau digestia simultană prin aceste două enzime, pe lîngă abolirea efectelor biologice ale insulinei, provoacă o prăbușire a legăturii hormonale. Îndepărtarea membranei fosfolipidice cu fosfolipază *(in vitro)* pare însă să nu distrugă capacitatea de legătură a receptorului cu insulina (5).

Una dintre cele mai interesante observații este că prin îndepărtarea fosfolipidelor membranare — atît la celula grasă, cît și la celula hepatică — apar noi structuri *insulin-binding*. Dacă se expun culturi de celule miocardice la o varietate de fosfolipaze (fosfolipazele A și D) înainte de a se efectua legarea hormonului, legarea acestuia devine de 2—3 ori mai puternică după aceea. S-ar părea că există unele locuri inaccesibile în membranele celulare normale, care sînt date într-un anumit fel la iveală de digestia lipazică (13).

Acești noi receptori nu sînt accesibili normal la macromoleculele în mediu apos, însă suferă modificări la molecule cu greutate moleculară mică. Pare de asemenea că acești receptori nu sînt cuplați funcțional cu efectele biologice ale insulinei, cel puțin în celule adipoase *in vitro;* nu se știe încă dacă acționează *in vivo*.

Studii recente arată că pe membrana întoarsă nu se leagă insulina, indicînd astfel că legătura insulinică este posibilă numai pe părțile exterioare ale suprafeței membranare și să inversia fizică a orientării normale a membranei nu se întovărășește de o rapidă orientare a acestor proteine specific membranare (15).

În legătură cu existența și funcția receptorilor pentru insulină, se ridică 3 probleme (6):

1. În ce măsură fixarea insulinei pe receptori poate influența sensibilitatea țesuturilor față de insulină?

În prezent, sînt identificate afecțiuni caracterizare prin scăderea fixării de insulină cu scăderea acțiunii insulinei: obezitatea, diabetul de maturitate, *acanthosis nigricans*, asociate cu rezistență severă la insulină, ca și uremia, excesul de STH sau de glucocorticoizi. La obezi, s-a constatat o corelație liniară între fixarea insulinei și preluarea glucozei mediată de insulină, sugerînd că receptorii reprezintă etapa implicată în rezistența față de insulină.

În diabetul de maturitate insulinoindependent există o mare eterogenitate în cea ce privește modul în care se secretă insulina. La cei la care este prezentă hiperinsulinemia, este incriminat un defect de răspuns tisular; în asemenea cazuri s-a observat că legăturile insulinei pe monocite diminuă. Același lucru a fost relevat și în stadiul de prediabet. Alterarea legăturilor insulinice pare să fie explicată mai degrabă prin scăderea numărului total de receptori capabil de legături cu insulina decît prin scăderea afinității acestora pentru insulină (6). Același lucru se observă și la bolnavii cu *acanthosis nigricans.*

Există și situații caracterizate prin creșterea fixării insulinei și creșterea acțiunii insulinei, ca ex. deficitul de STH, insuficiența de glucocorticoizi, anorexia nervoasă. Toate aceste stări sînt caracterizate prin hipersensibilitate la insulină.

2. Care sînt factorii care reglează numărul și afinitatea receptorilor la insulină?

Ca răspuns la această întrebare Roth și colab. (20) au arătat că numărul de receptori insulinici este dependent de concentrația plasmatică a insulinei mai ales în condiții bazale. Hiperinsulinemia obezilor sau a celor cu diabet de maturitate ar determina scăderea numărului de receptori. Hiperinsulinemia este deci cauza și nu efectul scăderii numărului de receptori. În inaniție, se observă fenomenul invers: o dată cu scăderea insulinemiei, creșterea capacității de legare a insulinei. Cum insulina are o activitate proteolitică și este în stare să catalizeze scindarea proteinelor, ea ar putea să acționeze direct prin catalizarea scindării receptorilor (Rieser). Pentru a acționa astfel insulina trebuie să se lege mai întîi de receptori.

Orice tulburare în funcția normală a celulei (reducerea temperaturii, inhibiția producerii de energie, inhibiția sintezei proteice) poate să oprească distrugerea receptorilor. O concentrație crescută de insulină poate însă să determine o accelerare a distrugerii acestora. Acest control *feed-back* apără celula de suprastimulare la cantități mari de hormon. Mecanisme similare au fost observate și în alte sisteme hormon-receptor (14).

3. Există posibilitatea modificării fiziologice sau farmacologice a capacității receptorilor de a fixa insulina?

Răspunsul este pozitiv. Roth și Gorden (21), studiind legarea insulinei la obezi, găsesc că restricția calorică determină reducerea concentrației insulinei circulante și a numărului de receptori. Revenirea la normal este determinată de scăderea ponderală. În diabetul zaharat de maturitate, sulfonilureicele ar crește legarea insulinei, fapt care ar fi un mecanism important prin care acești agenți îmbunătățesc homeostazia glucozei. După o alergare pe distanță lungă sau un antrenament fizic prelungit (6 săptămîni de antrenament la bicicletă ergometrică), subiecții respectivi prezintă o sensibilitate crescută la insulină, cu captare crescută a acesteia pe receptorii monocitelor. Acești subiecți metabolizează normal glucoza la concentrații plasmatice ale insulinei cu 50—70% mai mici decît cele observate la subiecții neantrenați (7).

* * *

S-a crezut pînă nu demult că toată activitatea „insulin-binding“ este concentrată în membrana celulară și că un „messenger“, indiferent care, ar transmite mai departe impulsurile intracelulare care conduc la fenomenele metabolice specifice insulinei.

Încă din 1967, Mincu (16) a demonstrat experimental acțiunea insulinei la nivel mitocondrial, insulina intervenind în procesul de *swelling*-contracție mitocondrială; în 1971, Mincu și Comoroșan (17), studiind experimental modul de acțiune al insulinei la nivel mitocondrial, au avansat ipoteza formării unui complex între insulină și proteinele mitocondriale.

Procesul internalizării a fost studiat extensiv cu liganți, ca lipoproteine cu densitate joasă, factorii de creștere epidermali, alfa$_2$-macroglobulina și o sialoglicoproteină. Aceștia se leagă inițial de receptorii de suprafață celulară, care în majoritatea cazurilor sînt localizați în regiuni invaginate ale membranei celulare, înconjurate de o „cușcă“ electronodensă a membranei celulare compusă mai ales dintr-o proteină cu greutate moleculară mare denumită clathrin. Aceste regiuni invaginate formează rapid vezicule cu pereții subțiri; pătura de clathrin conține ligantul presupus a fi legat de receptor (11).

Cercetări recente arată că I^{125}-insulina legată inițial la suprafața celulei este încorporată progresiv în celulă, într-un timp ce depinde de temperatură (23); procesul prin care o macromoleculă pătrunde într-o celulă intactă se numește endocitoză sau, mai specific, pinocitoză absorbtivă. Pinocitoza se produce prin invaginarea membranei cu formare de vezicule pinocitotice care migrează rapid către aparatul Golgi. Scurt timp după aceea ligantul internalizat (I^{125}-insulina) este găsit în structuri multiveziculare mari care se aseamănă cu lizozomii secundari (8). Proporția încorporării liganților în celulă diferă la diferite celule pentru diferiți liganți. Astfel, în limfocitele umane I^{125}-insulina este încorporată în procent de 15—20%, iar în hepatocite de 40—50%.

I^{125}-insulina este găsită în concentrația cea mai mare în lizozomii hepatocitelor izolate sau în ficatul de șobolan perfuzat. În lizozomi se mai găsesc anticorpi antiinsulină, HGH (în celulele limfocitare de cultură), glucagon (în hepatocitele de șobolan).

Bergeron (2), pe ficat perfuzat de șobolan, a arătat că insulina este inițial localizată în structurile *lizozom-like* și apoi în elementele Golgi.

Cercetări recente (24) par să arate că nu este vorba totuși de lizozomi secundari, întrucît ei nu posedă hidralaze acide și nici *marker*-ul enzimatic lizozomal — fosfataza acidă. Aceasta vine în sprijinul ipotezei care consideră că veziculele ar fi dependente de aparatul Golgi.

Goldfine (9) cu I^{125} observă, în culturile de limfocite umane, că insulina este localizată preferențial la nivelul reticulului endoplasmatic și la nivelul membranei nucleare; explicarea acestei deosebiri de experiment este neclară.

Receptorii pentru insulină au fost găsiți în aparatul Golgi, legați la nucleu și în reticulul endoplasmatic. Locurile de legătură pe aceste structuri sînt similare cu receptorii de pe membrana plasmatică (în afară de legăturile la nucleu). Locul de legare pe nucleu se deosebește de cel de pe membrana celulară prin următoarele caractere (18):

— are un pH optim diferit;

— nu prezintă o accelerare a disociației insulinei marcate în prezența unui exces de insulină nemarcată;

— legarea la acest loc nu este inhibată de anticorpii antiinsulinoreceptor.

Fracțiunea receptorilor nucleici nu este foarte clară: s-a sugerat că ei ar fi mediatori ale unor efecte pe termen lung ale insulinei.

În concluzie, se consideră că etapele internalizării hormonului sînt (fig. III A.14):

1. Prezența unui receptor la suprafața celulei, care recunoaște și leagă hormonul.

2. Receptorul trebuie să fie localizat în invaginația membranară pentru a permite complexului astfel format încorporarea în celulă.

3. Veziculele ce conțin hormonul pătrund în celulă se strîng mai multe și formează „receptozomul“, de unde hormonul internalizat își mediază efectele (3). Cu cît este mai mult timp legat de receptor, cu atît acțiunea hormonului este mai persistentă.

4. Veziculele care conțin complexul hormon-receptor fuzionînd cu lizozomii eliberează hormonul liber. Receptorul internalizat este retransferat membranei plasmatice scăpînd degradării lizozomale. O parte din *pool*-ul receptorului insulinic este găsit și în aparatul Golgi, acesta putînd juca rolul înapoierii membranei plasmatice a receptorului internalizat (11).

Degradarea lizozomală a hormonului internalizat apare similară celei din crinofagie, prin acțiunea unui grup de proteinaze. În cazul insulinei, o proteinază specifică insulară (ISP) poate fi prezentă în membrana celulară sau în apropierea ei și clivează legăturile Leu^{16}—Tir^{17} din lanțul B; urmează apoi reducerea legăturilor disulfidice cu formarea de fragmente de lanț A și B. În continuare, lanțurile A și B sînt degradate de endopeptidaze (3).

Studiile au arătat că atunci cînd enzimele lizozomale sînt inhibate sau încorporarea este defectuoasă, acțiunea hormonală nu este inhibată.

În prezent, nu există dovezi că încorporarea în celulă ar fi un pas necesar în acțiunea hormonală.

Modul de acțiune intracelulară a insulinei. Insulina modulează în celulele intacte numeroase funcții metabolice. Incubată pe o fracțiune de adipocite de șobolan, ea inhibă fosforilarea a două proteine cu greutate moleculară 120 000—42 000. Cea de 120 000 este o proteină de membrană. Insulina adaugată unor membrane de celule adipoase de șobolan inhibă calciu-ATP-aza (ca și în eritrocite), sugerînd că proteina cu greutate moleculară de 120 000 poate fi calciu-ATP-aza. Proteina de 42 000 a fost asimilată unei proteine mitocondriale, identificată cu alfa subunitatea piruvatdehidrogenazei, enzimă activată prin defosforilare. Activarea și defosforilarea ar rezulta mai probabil din stimularea unei fosfataze decît din inhibarea unei kinaze, de vreme ce activarea apare în absența ATP, sau cînd kinaza este inhibată prin acid dicloracetic (12; 19).

În prezența AMPc și magneziu-ATP, insulina adăugată membranelor plasmatice hepatocitare inhibă fosforilarea a două proteine membranare (140 000—80 000) și stimulează fosforilarea a 3 proteine de membrană periferică (52 000, 28 000, 14 000). Efectele reclamă în mod absolut AMPc și ATP. Prin contrast cu activarea piruvatdehidrogenazei în mitocondriile adipocitului, în acest sistem descreșterea fosforilării proteinelor membranare rezultă din inhibarea kinazei mai mult decît din activarea fosfatazei. În celulele intacte, insulina activează fosfodiesteraza AMPc, reclamînd

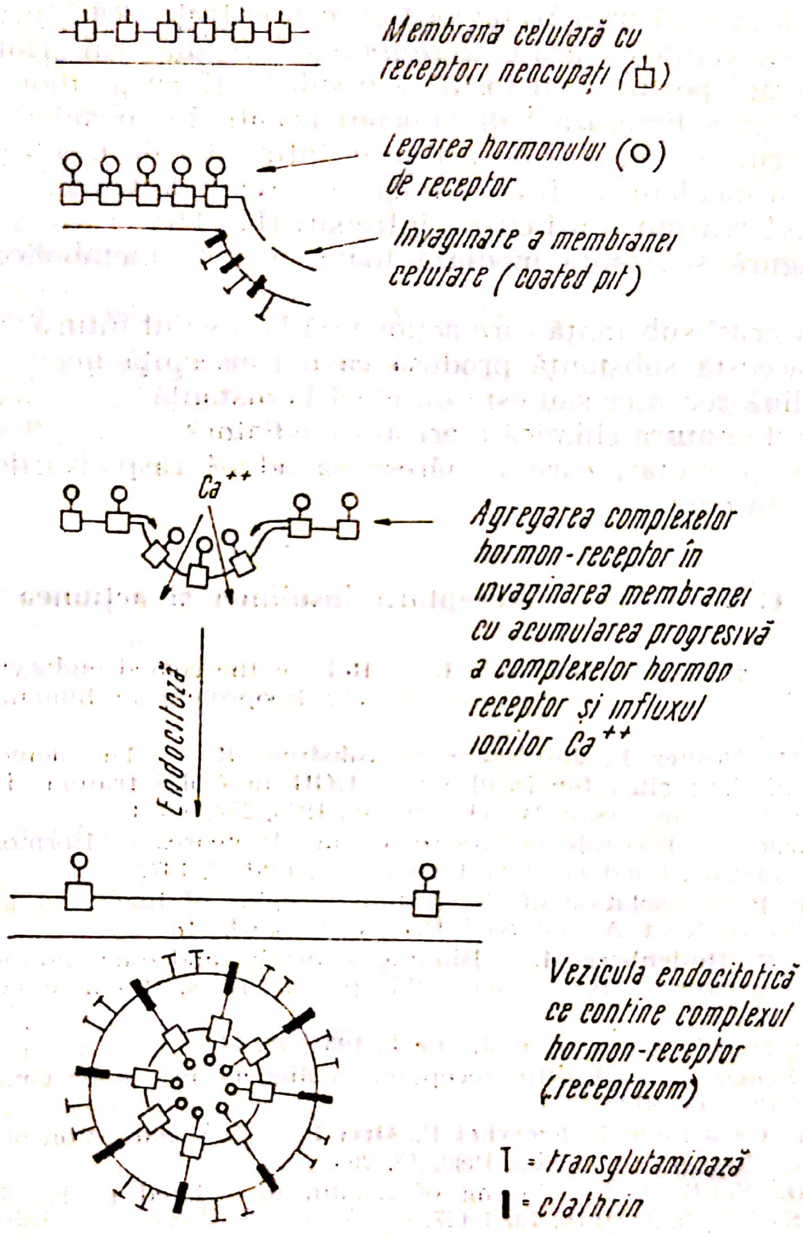

Membrana celulară cu receptori neocupați (⍊)
Legarea hormonului (o) de receptor
Invaginare a membranei celulare (coated pit)
Ca^{++}
Agregarea complexelor hormon-receptor în invaginarea membranei cu acumularea progresivă a complexelor hormon receptor și influxul ionilor Ca^{++}
Endocitoză
Vezicula endocitotică ce conține complexul hormon-receptor (receptozom)
T = transglutaminază
▌= clathrin

Fig. III A.14 — Diagrama schematică a procesului de internalizare (modificată după Davies P. J. și colab. — *Nature*, 1980, 283, 162).

în mod absolut AMPc și ATP. Insulina inhibează activitatea adenilatciclazei, inhibează o proteinkinază AMPc dependentă și este *peptid-like* (11; 12).

Întrucît substanțele mediatoare par a fi *peptid-like* și întrucît ele sînt eliberate prin purificarea membranelor plasmatice (în care sinteza *de novo* a proteinelor nu poate avea loc), trebuie ca acestea să preexiste în membrane și să fie eliberate la interacțiunea insulinei cu receptorul. Seals (22) a arătat că prin tratament cu concentrații scăzute de proteaze din membrana celulelor grase se eliberează mediatorul. Horvat (10) a izolat din ficatul perfuzat cu insulină o substanță cu gr mol. 1 000, care stimulează RNA-polimeraza I din nucleii izolați. El consideră că aceasta ar fi mediatorul responsabil de acțiunile întîrziate ale insulinei. Nu este clar dacă acest mediator ar fi același cu cel descris de Lamer.

Rămîn neclarificate și azi cîteva întrebări (11; 22):

— O singură substanță mediază toate efectele metabolice ale insulinei?

— Este aceeași substanță care acționează la nivelul tuturor țesuturilor?

— Este această substanță produsă ca o consecință imediată a interacțiunii insulină-receptor sau este un efect la distanță?

— Care este natura chimică a acestui mediator?

Numeroase cercetări care urmăresc să aducă răspunsurile la aceste întrebări sînt în curs.

BIBLIOGRAFIE — Receptorii insulinici și acțiunea insulinei

1. **Anderson W., Brown S., Goldstein L.** — Role of the coated endocytic vesicle in the uptake of receptorbound low density lipoprotein in human fibroblasts, Cell, 1977, 10, 351.
2. **Bergeron M., Posner I., Josefsberg Z., Sikstrom R.** — The demonstration of specific binding sites for insulin and HGH in Golgi frations isolated from the liver of female rats, J. Biol. Chem., 1978, 253, 4 058.
3. **Chertow Bruce** — The role of Lysosomes and Proteases in Hormone Secretion and Degradation, Endocrine Reviews, 1981, 2, 137.
4. **Cuatrecasas P.** — Isolation of the insulin receptor of liber and fat-cell membranes, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 1972, 69, 318.
5. **Cuatercasas P., Hollenberg M.** — Binding of insulin and other hormones to non-receptors materials, Biochem. Biophys. Res. Commun, 1975, 62, 31.
6. **Czech M.** — Insulin action, Am. J. Med., 1981, 70, 142.
7. **Felig Ph., Soman V.** — Insulin receptors in diabets and other conditions, Am. J. Med., 1979, 67, 913.
8. **Gorden Ph., Carpentier J., Freychet P., Orci L.** — Internalization of Polypeptide Hormones, Diabetologia, 1980, 18, 263.
9. **Goldfine D., Smith J.** — Binding of insulin to isolated nuclei, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 1976, 73, 1 427.
10. **Horvat A.** — Stimulation of RNA synthesis in isolated nuclei by a insulin induced factor in liver, Nature, 1980, 286, 906.
11. **Iacobs St., Cuatercasas P.** — Insulin Receptor: Structure and Function, Endocrine Reviews, 1981, 2, 251.
12. **Kiechle L., Jarett L., Popp A.** — Isolation from rat adypocites of a clinical mediator for insulin activation of pyruvate dehydrogenase, Diabetes, 1980, 29, 852.
13. **Lefkowitz R.** — The receptor hypothesis of hormone binding, New Engl. J. Med., 1973, 288, 1 061.

14. **Maugh Th.** — Defect in insulin-binding to receptors in obese man, Science, 1976, 193, 220.
15. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, 1977, București.
16. **Mincu I., Vieru S.** — A new site of insulin action at mithocondrial level, Rev. Roum. Med. Int., 1967, 4, 409.
17. **Mincu I., Comoroșan S.** — Experimental evidence for insulin interaction with mithocondrial proteins. Physico-chemical study, Rev. Roum. Med. Int., 1971, 8, 451.
18. **Posner I., Iosefsberg I., Bergeron M.** — Intracellular polypeptide hormone receptors. J. Biol. Chem., 1978, 4 067.
19. **Popp A., Kiechle L., Jarett L.** — Insulin stimulation of pyruvate dehydrogenase in an isolated membrane-mithocondrial mixture, J. Biol. Chem., 1980, 7 540.
20. **Roth I.** — Peptide hormone binding by receptors, Metabolism, 1973, 12, 1 050.
21. **Roth I., Gorden P., Paston I.** — Receptors for insulin and their action modifications, J. Biol. Chem., 1968, 138.
22. **Seals R., Czech P.** — Characterisation of a pyruvat dehydrogenase activator released by adypocyte plasma membranes in response to insulin. J. Biol. Chem., 1981, 6 529.
23. **Silverstein C., Steinmann M., Cohn A.** — Endocytosis, Ann. Rev. Biochem., 1977, 46, 669.
24. **Willingham C., Paston I.** — The receptosome- an intermediate organelle of receptor-mediated endocytosis in cultured fibroblasts, Cell, 1980, 21, 67.
25. **De Meyts P., Bianco R., Roth I.** — Site-site interactions among insulin receptors, J. Biol. Chem., 1976, 1 877.

INSULINOREZISTENȚA

Cauzele insulinorezistenței pot fi deosebite în 3 categorii (8; 9; 11) (tabelul III A.4.):

Tabelul III A.4

Cauzele insulinorezistenței (după Olefsky)

1. *Producție secretoric beta-celulară anormală*
   a) Moleculă anormală de insulină
   b) Conversie incompletă a proinsulinei în insulină.
2. *Antagoniști insulinici circulanți:*
   a) Niveluri crescute de hormoni de contrareglare (STH, cortizol, glucagon, catecolamine)
   b) Anticorpi antiinsulinici
   c) Anticorpi antireceptori insulinici.
3. *Defecte de țesut țintă*
   a) Defecte de receptor insulinic
   b) Defecte de postreceptor.

1. Produse anormale ale secreției celulelor B pancreatice.
2. Antagoniștii insulinei circulante.
3. Defecte ale țesutului țintă la acțiunea insulinei.

1. Produse anormale ale secreției celulelor B pancreatice. În această categorie, au fost descrise două situații:

a) *Molecula anormală de insulină,* sintetizată de celula B datorită unei mutații în gena structurală, are o activitate biologică deficitară. Descrisă recent la un diabetic, se caracterizează prin hiperinsulinemie endogenă cu proprietăți cromatografice electroforetice și imunologice normale;

dar cu capacitate scăzută de a se lega de receptorii membranari insulinici. S-a observat o modificare în poziția 24 a lanțului beta insulinic constînd în înlocuirea leucinei cu fenilalanină.

b) *Conversia incompletă a proinsulinei în insulină*. Acest proces, care are loc în interiorul veziculelor din celulele beta sub influența unei proteaze, este perturbat datorită unei mutații în molecula de proinsulină. Ca urmare, se secretă o cantitate crescută de proinsulină, care posedă numai 5% din activitatea biologică a insulinei. Deoarece proinsulina este imunoreactivă, în determinarea radioimunologică a insulinei acest proces duce la un hiperinsulinism aparent.

În ambele situații răspunsul hipoglicemic *in vivo* la administrarea de insulină exogenă este perfect normal, fapt ce sugerează existența unui defect al moleculei de insulină endogenă.

2. **Antagoniștii insulinici circulanți** sînt de mai multe feluri:

a) *Antagoniști hormonali* sînt de fapt hormonii de contrareglare (STH, cortizol, epinefrină).

b) *Antagoniștii imunologici* constau din anticorpi antiinsulinici sau anticorpi antireceptori insulinici. Cu excepția unor anumite circumstanțe, anticorpii antiinsulinici survin numai la bolnavii tratați anterior cu insulină. Anticorpii antireceptori insulinici sînt rar întîlniți. De ex. *acanthosis nigricans* coexistă cu insulinorezistență severă datorită anticorpilor care se leagă de receptorii insulinici. Acest sindrom rar se asociază excepțional cu diabetul zaharat.

3. **Defecte ale țesutului țintă.** a) *Defecte ale receptorului insulinic*. Deoarece primul pas în acțiunea insulinei este reprezentat de legarea acesteia de receptorul membranar, o scădere a numărului de receptori la insulină ar putea duce la insulinorezistență.

Se știe că numărul de receptori membranari este mult mai mare decît cei folosiți uzual de insulină. Stimularea maximală insulinică a transportului transmembranar de glucoză survine cînd numai 10% din receptorii membranari insulinici sînt ocupați. Ceilalți 90% din efectivul normal sînt „receptori de rezervă“ („spare receptors“), potențial activi. Răspunsul celular la concentrații crescute de insulină duce la creșterea continuă a ocupării receptorilor și a acțiunii biologice, pînă ce un număr critic de receptori necesari pentru a genera un răspuns maximal („efect maximal“) a fost ocupat. Creșterea în continuare a concentrației de insulină va duce la ocuparea de noi receptori fără a se putea depăși însă „efectul maximal“, care rămîne neschimbat.

O scădere a numărului receptorilor duce la o scădere a acțiunii insulinei numai cînd concentrația de insulină care se poate lega de receptorii rămași nu corespunde pentru un efect maximal ca răspuns, sau sînt mai puțini de 10% receptori (fig. III A.15).

Existența unei relații între cantitatea de insulină și răspunsul glicemic obținut („efect maximal“) în diverse situații a fost stabilită experimental (9; 10).

b) *Defecte de postreceptor* provoacă o scădere a acțiunii insulinei la orice concentrație plasmatică de insulină, inclusiv la concentrația maximală. Acest defect de acțiune nu poate fi corectat prin adăugarea de insulină în cantitate mare.

La o scădere a numărului de receptori, insulinici curba „doză-răspuns“ este deplasată la dreapta, fără modificări în acțiunea insulinică maximală (9). Fenomenul este cunoscut sub numele de scăderea sensibilității la insulină (fig. III A.16).

Un defect postreceptor în acțiunea insulinei duce la reduceri proporționale în efectele biologice la toate concentrațiile de insulină. Aceasta se numește *scăderea în răspunsul la insulină.*

Coexistența unui defect de receptor și de postreceptor deplasează spre dreapta curba „doză-răspuns“ și în plus scade răspunsul maximal insulinic.

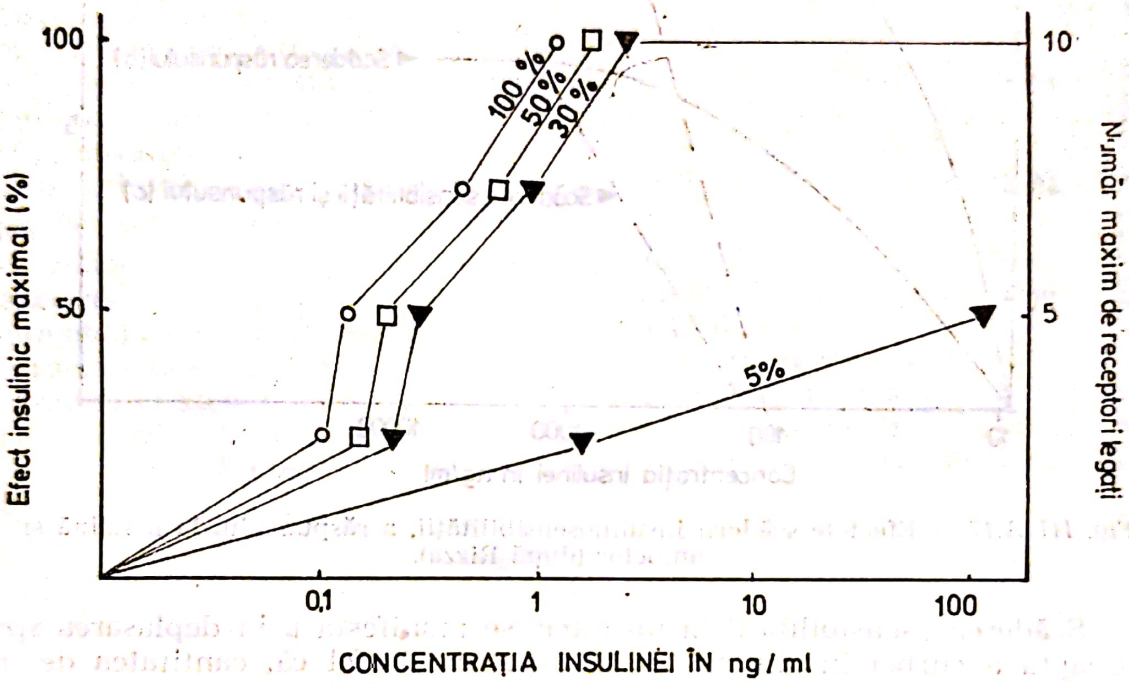
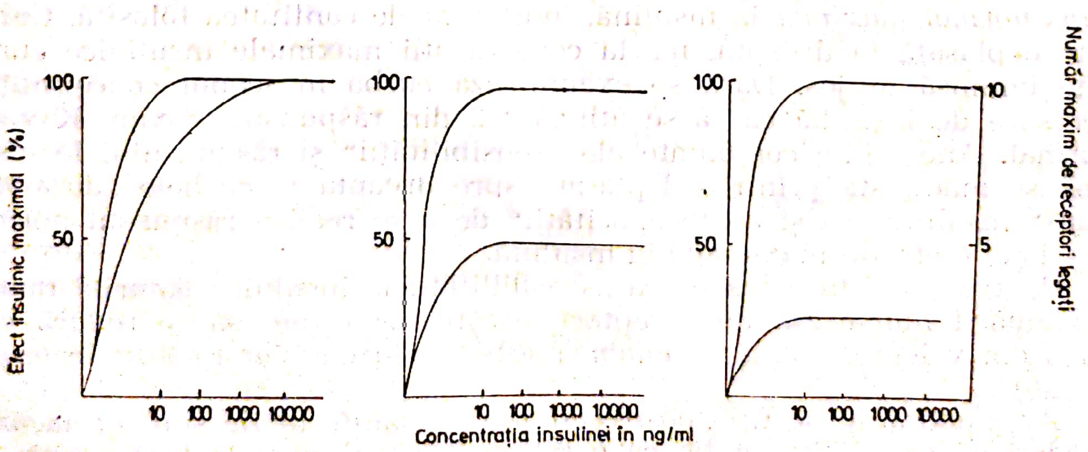


Fig. III A.15 — Răspunsul intracelular al acțiunii insulinei în raport de numărul de receptori (după Olefsky).



a. Defect pur de receptor b. Defect izolat de postreceptor c. Defect de receptor și postreceptor

Fig. III A.16 — Efectele scăderii insulinosensibilității, a răspunsului la insulină și a ambelor.

Insulinorezistența datorită defectelor prereceptor, receptor și postreceptor se poate demonstra deci prin creșterea în necesarul de insulină pentru obținerea unui efect 1/2 maximal (scăderea sensibilității) sau o scădere în răspunsul maximal la insulină (scăderea răspunsului) sau ambele (fig. III A.17).

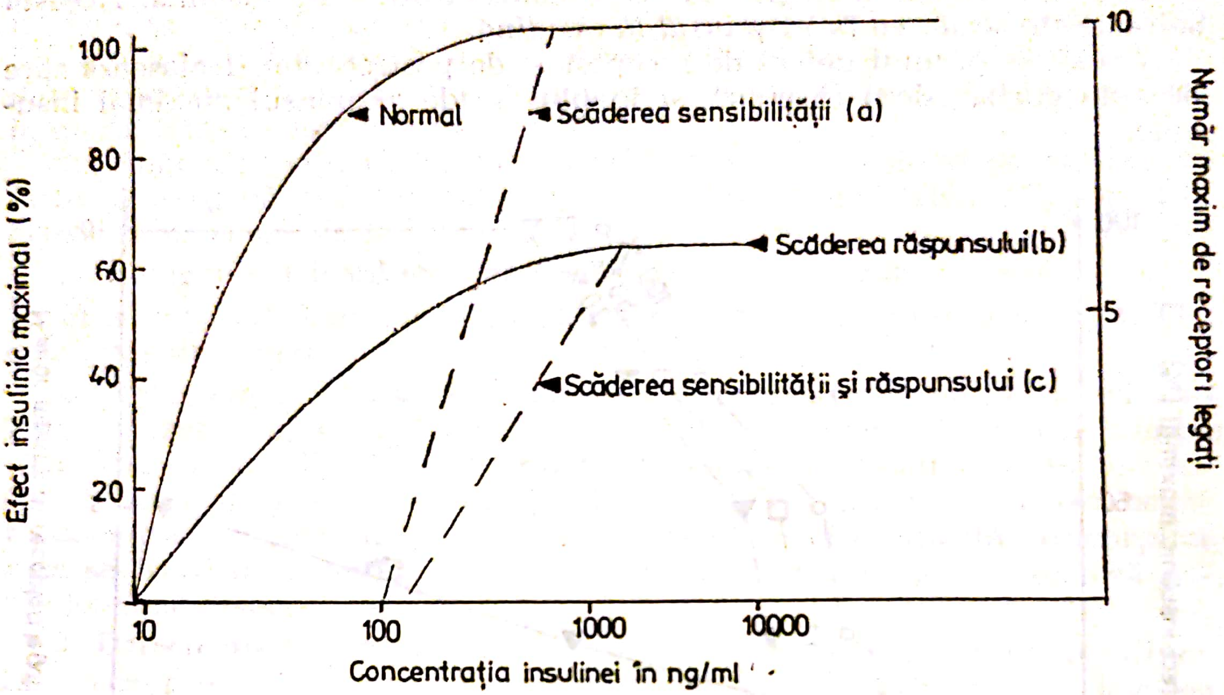


Fig. III A.17 — Efectele scăderii insulinosensibilității, a răspunsului la insulină și a ambelor (după Rizza).

Scăderea „sensibilității la insulină" se manifestă prin deplasarea spre dreapta a curbei insulinice „doză-răspuns". Astfel că, cantitatea de insulină necesară pentru 1/2 din efectul maximal (km) este crescută, dar răspunsurile hormonale maximale la insulină pot fi atinse. Scăderea „răspunsului la insulină" se observă prin *imposibilitatea de a atinge un răspuns normal maximal* la insulină, indiferent de cantitatea folosită. Curba este deplasată la dreapta, iar la concentrații maximale insulinice curba este împinsă în jos. Dacă se examinează curba în scopul concentrației necesare de insulină ca să se atingă 1/2 din răspunsul maxim, K va fi normal. Anomaliile combinate ale „sensibilității" și răspunsului la insulină se manifestă printr-o deplasare spre dreapta la curbele „doză-răspuns" insulinic, ca și a „incapacității" de a se realiza răspunsul normal maximal („efectul maximal") la insulină.

Pentru a exista o scădere a „sensibilității la insulină" datorită numai diminuării numărului de receptori, aceștia ar trebui să se reducă sub 90% din valoarea totală. *Asemenea scăderi masive sînt imposibile la om* (9; 10).

Anormalitățile de tip „postreceptor" se manifestă fie sub forma unei scăderi a „sensibilității" fie ca o scădere în „răspunsul" la insulină. În absența unei reduceri drastice în „legarea insulinei" pe receptori, o scădere în „răspunsul" la insulină este prezumptivă pentru un defect postreceptor. Anormalitățile de tip postreceptor s-ar datora fie unui al doilea *messenger* pentru insulină defect (generație defectă), fie unui defect intracelular care ar genera un răspuns mai mic față de normal la cel de al doilea *messenger* (lipsa unei enzime care intervine pe una dintre liniile metabolice intracelulare). Astfel pot fi afectate șuntul pentozofosfat, modificări ale transportului glucozei sau ale oxidării glucozei, scăderea încorporării acizilor grași liberi și creșterea acțiunii lipolitice etc. În prezent, determinarea tuturor acestor locuri potențiale și cauze de insulinorezistență postreceptor în situațiile clinice existente este aproape imposibilă. Una din limitările majore este imposibilitatea de evaluare biochimică și funcțională a țesuturilor țintă.

Două situații clinice frecvent întîlnite, obezitatea și diabetul zaharat insulinoindependent (de tip II), obez sau non-obez, ilustrează tipul de insulinorezistență receptor și postreceptor.

În obezitate există un hiperinsulinism bazal și reactiv. Hiperinsulinismul se poate demonstra prin stimularea cu glucoză, leucină, arginină. Hiperinsulinemia s-ar produce pe calea următoare: supraalimentație→ → hiperinsulinism → reglare mai defectuoasă a receptorilor insulinici → alterarea sensibilității la insulină (1).

Scăderea numărului de receptori pe membrana celulară țintă (adipocite, monocite și limfocite circulante, celule musculare, cardiace, timocite etc.) este indubitabilă. Scăderea numărului de receptori este în special caracteristică obezităților hipertrofice. Datorită receptorilor de rezervă, insulinorezistența nu poate fi explicată însă doar prin scăderea receptorilor. Gavin observă că o concentrație crescută de insulină în mediu are ca urmare scăderea marcată a numărului de receptori pe limfocitele umane.

Hiperinsulinism
↓
Scăderea receptorilor insulinici
↓
Rezistența la insulină

Cauza primară a hiperinsulinismului și legăturile dintre aceasta și rezistența la insulină din obezitate nu sînt încă total elucidate.

Scăderea numărului de receptori nu este suficientă pentru o astfel de explicație. Pierderea în greutate se asociază însă cu o creștere a legării insulinei la receptori, fapt care arată că nu trebuie neglijat un astfel de aspect. S-a observat de asemenea în obezitate o deplasare spre dreapta a curbei „doză-răspuns", cu răspuns maximal normal sau anormal în unele cazuri. Bolnavii cu hiperinsulinemie și insulinorezistență puțin accentuată prezintă un răspuns maximal normal, pe cînd cei cu hiperinsulinemie și insulinorezistență mare au un răspuns anormal (scăzut), observație ce pledează pentru un defect de receptor, cît și de postreceptor. Bolnavul cu o curbă „doză-răspuns" cu răspuns maximal normal moderat hiperinsulinemic, prezintă o scădere a sensibilității la insulină, dar răspunsul maximal normal. Aceasta arată un defect de receptor (2; 3). Bolnavul care prezintă și o scădere a „răspunsului" la insulină, subliniază modificări postreceptor, adică afectarea activității intracelulare a insulinei, perturbarea unei linii metabolice intracelulare (transport glucoză, oxidare, lipogeneză etc.) (fig. III A.18).

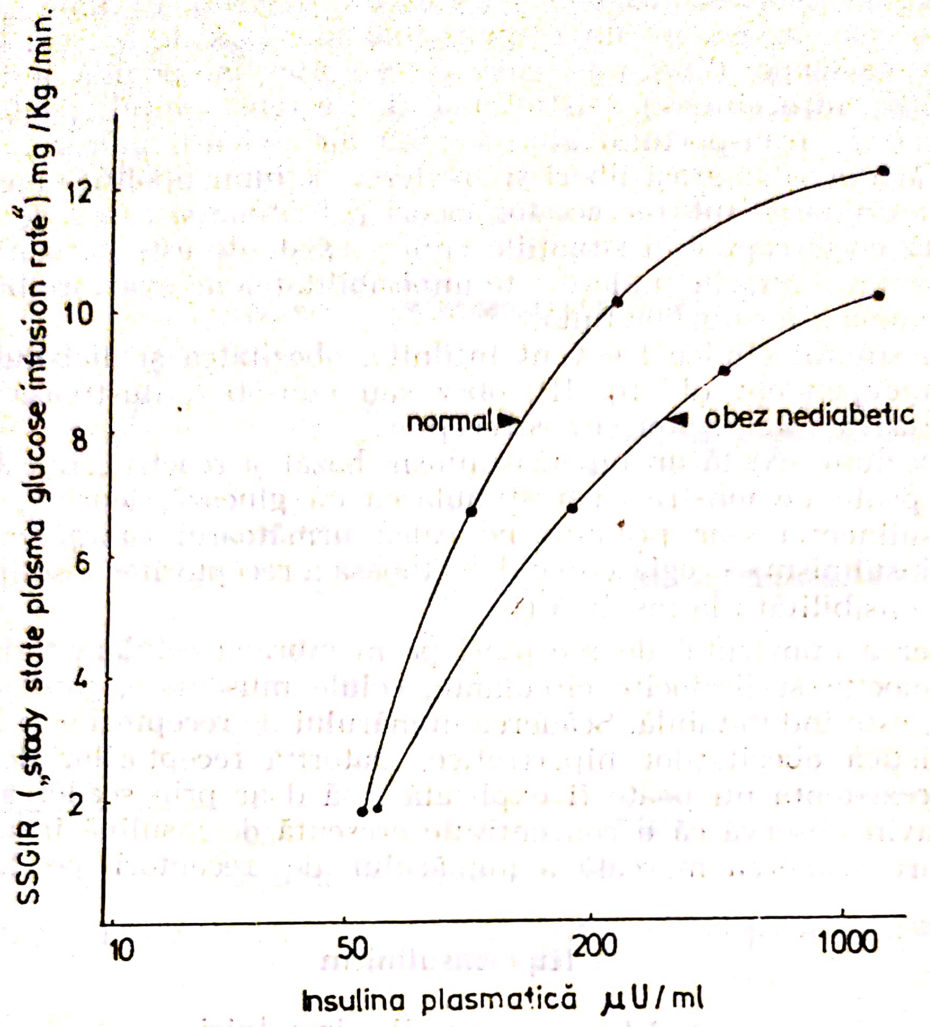


Fig. III A.18 — Curba „doză-răspuns" la insulină la obezul nediabetic.

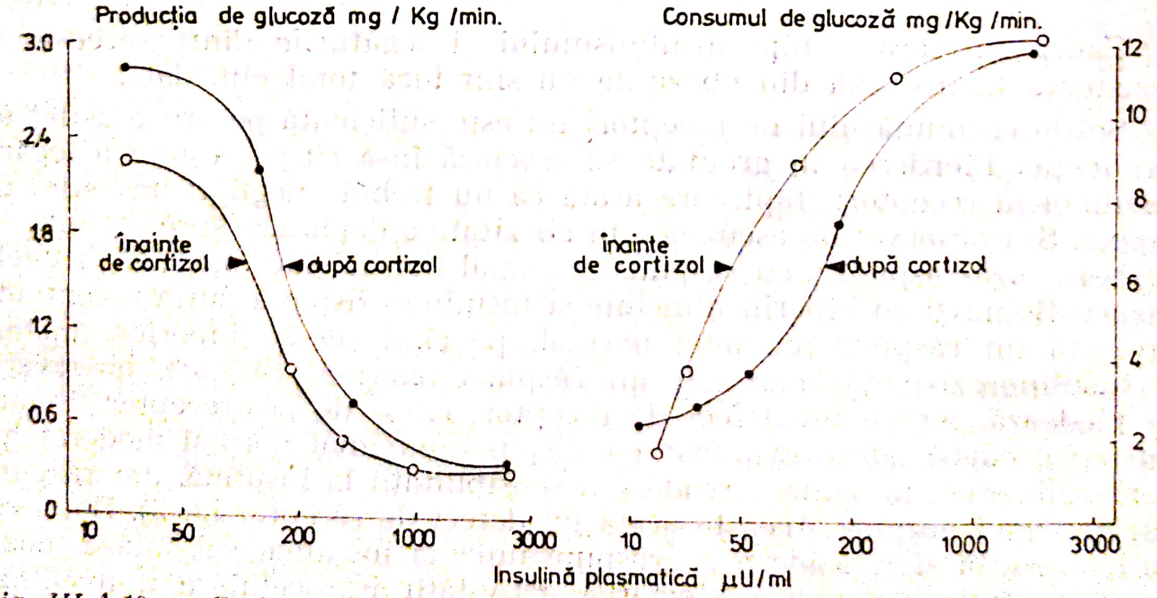


Fig. III A.19 — Curba „doză-răspuns" care arată suprimarea producției de glucoză și stimularea consumului de glucoză la individul normal înainte și după administrarea de cortizol.

Rezistența la insulină este prezentă și la nivel celular muscular, hepatic ș.a. În ficatul obezilor, s-a observat creșterea gluconeogenezei, ceea ce confirmă insensibilitatea acestui țesut la insulină (5).

Excesul de cortizol și STH duc la insulinorezistență (fig. III A.19). Mecanismul acesteia nu este pe deplin stabilit.

Legarea insulinei de monocite și de eritrocite nu este scăzută, fapt ce dovedește existența unei insulinorezistențe cortizolice datorită unui defect postreceptor și nu cum s-a crezut unui defect de receptor. Studii recente „doză-răspuns“ a activității insulinice, cît și a producției de glucoză și utilizării acesteia, împreună cu determinarea legării insulinei de monocitele sau eritrocitele circulante arată afectări și ale țesutului hepatic și periferic de tip tot postreceptor.

În diabetul zaharat de tip II (insulinodependent) se întîlnește o insulinorezistență net superioară obezilor normoglicemici. Curba „doză-răspuns“ este deplasată la dreapta în raport cu normalul. Km (efectul maximal) este atins la aproximativ 110 μU/ml, dar există. Acest fapt demonstrează că insulinorezistența se datorează *scăderii sensibilității la insulină* și explică de ce activitatea insulinei este scăzută și la peste 100 μU/ml.

Monocitele și eritrocitele circulante la acești bolnavi au un număr redus de receptori și cuplarea insulinei cu receptorii scăzută (mai evidentă la diabeticii obezi).

În toate cazurile, dar mai ales la diabeticii normoponderali non-cetogeni, sulfamidele hipoglicemiante (SH) ameliorează evoluția bolii (fig. III A.20).

Cauzele acestei ameliorări nu sînt bine cunoscute nici la obez și nici la normoponderali.

Olefsky propune două variante:

Scăderea receptorilor insulinici
↓
Rezistență la insulină
↓
Hiperinsulinism

În a doua variantă, se presupune existența — la fel ca în obezitate — a unor modificări celulare care produc insulinorezistența:

Rezistență insulinică independentă de receptori
↓
Hiperinsulinemie
↓
Scăderea numărului de receptori

Natura eterogenă a insulinorezistenței în diabetul zaharat tip II este ilustrată prin scăderea atît a „sensibilității“ cît și a „răspunsului“ la insulină la bolnavii hiperglicemici. Modificarea ar fi localizată la un nivel oarecare în metabolismul glucozei, fapt confirmat în mușchiul șoarecelui de Brustel. Sulfamidele hipoglicemiante îmbunătățesc toleranța la glucoză prin creșterea răspunsului tisular la insulină acționînd prin creșterea numărului receptorilor, dar și prin ameliorarea funcționalității complexului insulină-receptor.

Legarea insulinei de receptor este ameliorată și de scăderea în greutate a diabeticilor obezi.

Tot așa de adevărat este însă și faptul că rezistența la insulină a fost remarcată și în diabetul zaharat chimic normoponderal, fenomen dealtfel mult mai frecvent decît hiperglicemia.

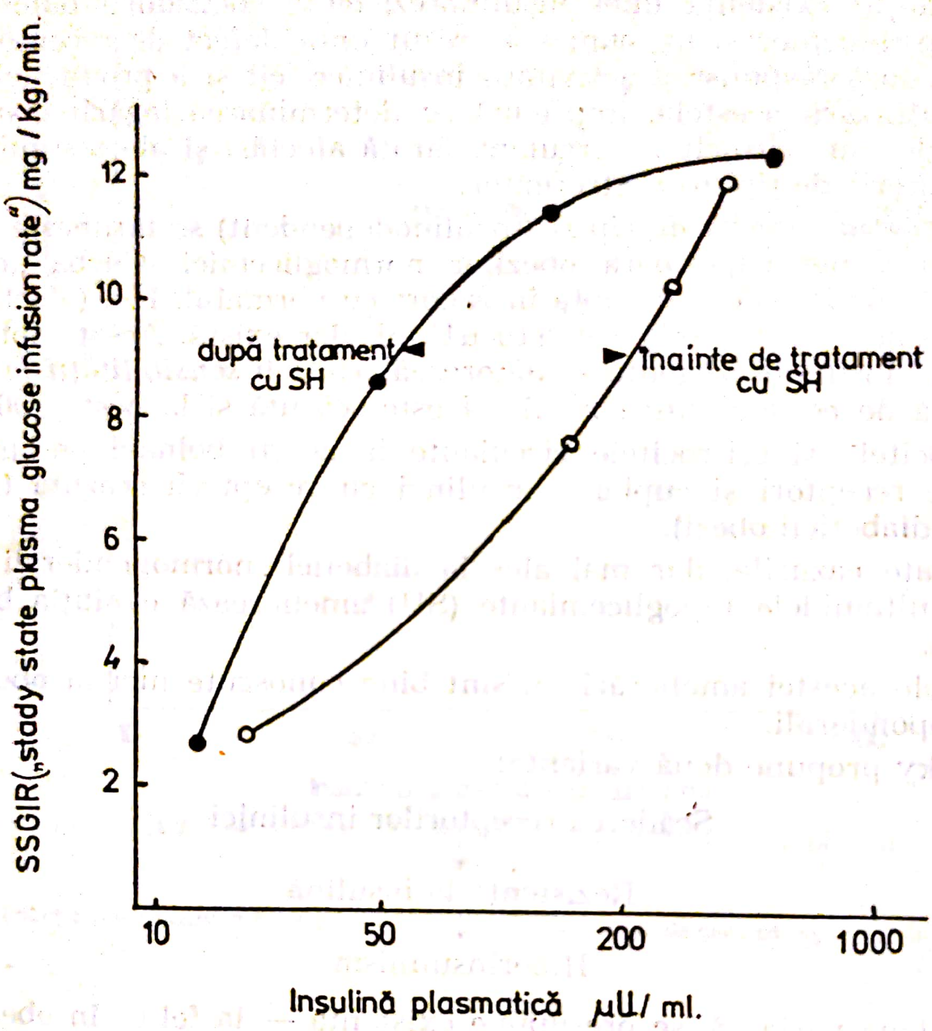


Fig. III A.20 — Curba „doză-răspuns" la insulină în diabetul zaharat tip II non-obez înainte și după tratamentul cu SH.

Pornind de la aceste fapte, Olefsky (9) consideră că în diabetul zaharat de tip II (insulinoindependent) există următoarele posibilități de insulinorezistență:

— La bolnavii cu insulinorezistență moderată, aceasta se datorează scăderii numărului de receptori (deci în consecință este vorba de o scădere a sensibilității la hormon).

— În cazul insulinorezistenței severe, mecanismul este mixt: reducerea numărului de receptori, la care se adaugă predominant anomalii postreceptor, oarecum apropiate de cele descrise la obezitate (rezultă o scădere a „sensibilității"+scăderea „răspunsului" la insulină). Insulinorezistența în diabetul II are astfel o natură eterogenă.

BIBLIOGRAFIE — Insulinorezistența

1. **Björntorp P.** — The obesity insulinoresistence, Med. Prisma, 1972, 5.
2. **Gavin R.** — Down regulation in the transport of glucose, New Engl. J. Med., 1980, 302, 3, 128.
3. **Glass R., Bongiovanni N.** — Normal valine disposal in obese subjects. Insulin resistence, Metabolism, 1981, 30, 578—582.
4. **Kahn R.** — Insulin resistence, Metabolism, 1978, 27, 1 803.
5. **Kalberman O., Reaven G., Olefsky J.** — Relationship, between in vivo insulin resistance and decreased insulin receptors in obese man, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1979, 48, 487.
6. **Kolterman C.** — The insulinoresistence, J. Clin. Invest., 1980, 65, 6, 1 272.
7. **Okamoto M., Kujuya H.** — Insulin binding to erythrocytes in diabetic patients, Endocrinol., 1981, 28, 169.
8. **Olefsky J.** — Diabetes, 1976, 25, 1 154.
9. **Olefsky J., Kolterman O.** — Mechanisms of Insulin Resistance in Obesity and Noninsulin-Dependent (Type II) Diabetes, in: „Diabetes Mellitus“, Skyler J., Cahill G. (sub red.), Yorke Medical Books, 1981.
10. **Rizza R., Mandarino L., Gerich J.** — Mechanisms of Insulin Resistence in Man, in: „Diabetes Mellitus“, Skyler J., Cahill G. (sub red.), Yorke Medical Books, 1981.
11. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, București, 1977.

DIABETUL ZAHARAT

III B. BAZELE ETIOPATOGENETICE. CLINICĂ. COMPLICAȚII

GENERALITĂȚI

Diabetul zaharat este considerat clasic ca o boală de metabolism cu evoluție cronică, caracterizat din punct de vedere biochimic prin tulburări ale metabolismului glucidic, cu hiperglicemie și glicozurie, la care participă secundar și tulburări ale metabolismului lipidic și protidic. De fapt, diabetul se datorează unor perturbări globale ale metabolismului intermediar, datorită absenței relative sau absolute de insulină. În unele cazuri de diabet zaharat, se recunoaște un determinism genetic (7).

Cuvîntul „diabetes“ provine din limba greacă și înseamnă „a curge prin“, „trecere“, „pasaj“, „tranzit“.

Încă de acum 3000 de ani, medicul hindus Sushruta considera că ar exista două tipuri de diabet: unul cu debut în tinerețe și cu moarte rapidă a bolnavului și altul cu debut la maturitate datorat în general unei diete inadecvate. De-a lungul secolelor, mulți medici au descris clinic cele două tipuri — unul cu evoluție severă și altul mai puțin sever, cu evoluție lungă, care apare la obezi. Au fost însă și autori care considerau diabetul ca o singură boală, cu evoluție gravă și rapidă în copilărie și tinerețe și cu evoluție blîndă la maturitate. În ultima decadă, datorită progresului deosebit al cercetărilor, s-a ajuns la concluzia, care aparține experților și comitetului de experți ai O.M.S. și care impune două tipuri de diabet zaharat (12):

— Diabetul zaharat insulinodependent denumit și de tip I, caracterizat prin evoluție severă, modificări în structura insulelor Langerhans și a celulelor beta și absență de insulină, fapt care necesită insulinoterapie (în caz contrar duce la cetogeneză și cetoacidoză cu moartea bolnavului prin comă diabetică). Această formă se asociază cu antigene HLA de tip B_8/DW_3 și B_{15}/DW_4 și depinde de cromozomul 6, care ar conține o genă diabetogenă. Astfel distrucția celulelor beta este adesea reflectată prin existența unor anticorpi (circulanți) direcționați față de antigene citoplasmatice sau de suprafață celulară. Poate fi declanșat de infecții virale, noxe chimice și alți factori de mediu (15).

— Diabetul zaharat insulinoindependent sau de tip II, caracterizat prin prezența de insulină endogenă, alterări care interesează dinamica secretorie a insulinei datorită unui răspuns scăzut la insulină a celulei țintă și prin absența de cetoză. Peste 80% dintre acești diabetici au fost sau sînt obezi. Ei nu au nevoie de insulină pentru echilibrare și beneficiază atît de dieta hipocalorică, cît și de creșterea activității fizice (3; 15).

Împărțirea diabetului zaharat în aceste două entități distincte are implicații terapeutice. În diabetul de tip I, insulinoterapia este necesară pentru menținerea echilibrului energetic iar administrarea și planificarea meselor și factorilor nutritivi (sursele de energie și elemente plastice pentru organism) sînt făcute în strînsă corelație cu administrarea insulinei, orice deviere avînd consecințe negative. În diabetul insulinoindependent, tip II, reducerea caloriilor, creșterea activității fizice, scăderea în greutate sînt cele ce scad hiperglicemia. Uneori, în acest tip de diabet este necesar și un tratament oral cu derivați sulfonilureici sau cu biguanide, care contribuie la echilibrarea bolii (3; 15).

Simplicitatea acestei împărțiri este numai aparentă. Fiecare din cele două forme par a fi eterogene din punct de vedere etiopatogenetic, diagnostic și terapeutic. Ele pot fi consecința a nenumărați factori și condiții, de la factori virali pînă la consumul nesupravegheat de medicamente, iar diferențierea terapeutică nu mai apare atît de simplă și nici în raport cu vîrsta. Nu trebuie uitate astfel formele de tip MODY, cazurile de diabet zaharat tip II care se transformă terapeutic în tip I, diabetul care apare peste vîrsta de 65—70 ani și multe alte date nelămurite de clasificarea actuală O.M.S. (8).

Istoric. Cunoscut cu 3000 de ani înaintea noastră (este menționat pe papirusurile din Teba, descifrate de Ebers, în vechile documente indiene, chineze ș.a.) este denumit „diabet“ de Araeteus din Capadocia la începutul erei noastre. Ulterior, în anul 1000, Avicenna descrie o boală caracterizată prin urini dulci, redescrisă ca atare de Thomas Willis (1678 — Anglia). Wirsung descoperă canalul intrapancreatic (1642), iar Brunner face prima pancreatectomie parțială în 1677. La începutul sec. al XVIII-lea (1720), Dobson din Liverpool descrie gustul dulceag al sîngelui, iar în sec. al XIX-lea (1856), Chevreul (Franța) stabilește că substanța dulce din urina bolnavilor este glucoza. În 1857, Peters remarcă mirosul de acetonă al respirației și identifică corpii cetonici în urină. Claude Bernard (Franța) este însă cel care (la jumătatea sec. al XIX-lea) stabilește existența hiperglicemiei concomitent cu glucozuria la bolnavii diabetici.

Încă din sec. al XIX-lea se caută cauza și locul de producere al bolii. În 1877, Lancereaux descrie pentru prima dată diabetul pancreatic și consideră că pancreasul este o „glandă asimilatoare“. Este însă meritul lui Von Mehring și al lui Minkovsky (1889), care prin pancreatectomie totală la cîine, provoacă un diabet experimental. La puțin timp după această descoperire, Minkovsky observă că după ligatura canalelor excretorii ale pancreasului survine o atrofie a pancreasului exocrin, fără diabet. Unele elemente morfologice continuă să funcționeze și acestea sînt insulele Langerhans (descoperite de acesta în 1869, dar a căror funcție nu se cunoștea încă). La Viena, în anul 1898, apare prima carte despre diabetul zaharat scrisă de Maunyor.

În 1856, Claude Bernard emitea teoria secreţiilor interne ale unor glande, pornind de la producţia de glicogen în ficat. În 1892, Murray arată că administrarea de glandă tiroidă sănătoasă vindecă mixedemul, iar în 1894 Oliver şi Schäfer descoperă acţiunea glandei suprarenale asupra tensiunii arteriale. Observaţiile menţionate susţin ideea că unele glande secretă nu prin canale excretorii, ci direct în sînge. *Se naşte deci conceptul de glande cu secreţie internă.* Prin descoperirea secretinei (1902) de către Bayliss şi Starling, se demonstrează clar rolul secreţiei interne în controlul funcţiei organismului. Începe să se folosească termenul de hormon (7; 9).

Gley (1906) constată că extrasele de pancreas degenerat prin ligatura canalelor excretorii reduc totuşi simptomele diabetului la cîine. În 1907, Zuerlzer publică rezultatele sale, care pledează pentru prezenţa unui hormon antidiabetic în extractele alcoolice de pancreas. Cercetările dinainte, din timpul şi imediat după primul război mondial, făcute de Knowlton şi Starling; Meltzer şi Kleiner; Scott, Merling şi Kremer (1913—1916) sînt de fapt cercetări premergătoare marii descoperiri. La 31 august 1921, în „Archives Internationales de Physiologie“ din Liège, N. Paulescu publică articolul intitulat „Rechérches sur le rôle du pancreas dans l'assimilation nutritive“, în care sînt redate pe larg rezultatele experimentale obţinute cu primul preparat antidiabetic cunoscut. Preparatul care ducea la scăderea glicemiei, ureei sanguine şi cetonemiei fusese denumit de către autor „pancreină“. În aprilie — iunie 1921, autorul publicase în C.R. Soc. Biol. (Paris) date despre pancreină. La 10 aprilie 1921, pancreina era brevetată în România şi primea brevetul nr. 6254.

Tot în 1921, chirurgul Banting şi studentul în fiziologie Best lucrează la descoperirea insulinei (14 aprilie 1921). Ei extrag din pancreasul fibrozat prin ligatura canalelor excretorii ale cîinelui un compus cu care reuşesc să scadă glicemia la cîine. În sfîrşit, ei obţin din pancreasul fetal de vacă un hormon cu care la 11 ianuarie 1922 este salvat primul copil din comă diabetică la un spital din Toronto. Primele comunicări ale acestor autori apar la sfîrşitul anului 1921 în „Physiological Journal Club“ şi sînt publicate în februarie 1922 în „Journal of Laboratory and Clinical Medicine“.

Cunoscut la început sub numele de isletină (denumire iniţială dată de Banting şi Best), denumire schimbată apoi în „insulină“ (la insistenţa lui McLeod), nume sugerat de Schäffer încă din 1916, acest hormon este imediat introdus în terapeutica diabetului. El suferă unele modificări (Collip, ulterior Maloney şi Findlay şi apoi Schäffer). În laboratoarele Connaught, Best şi Scott reuşesc să pună la punct o metodă care extrage cca 1800—2000 U.I. insulină dintr-un kilogram de pancreas de bovine. În 1924, Abel din Baltimore pune la punct cristalizarea insulinei, care face posibilă introducerea ei uzuală în terapeutica diabetului.

În 1923, Banting şi McLeod primesc premiul Nobel pentru descoperirea insulinei, făcîndu-se astfel o mare nedreptate lui Paulescu şi lui Best. Paulescu era primul descoperitor al insulinei şi deci cel care merita premiul Nobel.

Studiile continuă. Lane Bensly (Chicago) considera că insulele sînt compuse din mai multe tipuri de celule și numai o parte din acestea produc insulina. Încă din 1907, Opie de la Universitatea John Hopkins și Sobolev din Petersburg emiseseră o ipoteză asemănătoare. Demonstrarea experimentală o fac Harris (S.U.A., 1926) și Wilder (Clinica Mayo, 1927). Celulele producătoare de insulină au fost denumite celule beta, iar cele neproducătoare, celule alfa. Dunn și Scheehan (1943) provoacă diabet zaharat folosind aloxan, un toxic specific pentru celulele beta.

Cercetări ulterioare descoperă 5 tipuri de celule în insulele Langerhans: alfa (sau A) secretorii de glucagon: celulele beta sau B — secretorii de insulină; celulele de tip III (sau C) cunoscute și ca alfa$_1$, care ar secreta gastrină; celulele de tip IV sau celulele D, care ar secreta somatostatin; celulele de tip V sau celulele E, care ar secreta un hormon asemănător secretinei (7; 9).

Foarte recent (1981 și 1983) Gepts și Le Compte consideră că sigur, în pancreasul sănătos ar exista numai celulele A — celule secretoare de glucagon, celulele B — secretoare de insulină, celulele D — secretoare de somatostatin, celulele PP — secretoare de pancreatic polipeptid. Celulele D și E ar fi rare sau cu secreție necunoscută. În mod normal, n-ar exista celule gastrinice (celule C). Celulele B ar exista în corpul și coada pancreasului, cam 85% (restul ar fi celule A — 11%, celule D_1 — 3% și celule PP — 1%). În capul pancreasului, celulele ar fi : 76% — celule PP, 21% — celule insulare, 2% — celule D și 1% — celule A (4, 5).

Insulina este secretată după legile generale ale biosintezei proteice. Există o genă proinsulinică în structura ADN nuclear care prin intermediul ARNm conduce la formarea unui lanț polipeptidic — preproinsulina — situată în ribozomul aflat în reticulul endoplasmatic granular. Din preproinsulină ar lua naștere proinsulina (descoperită de Steiner și Oyer în 1967) și apoi insulina. Conversiunea proinsulinei în insulină începe în aparatul Golgi și se termină în veziculele mature. Secreția de insulină este stimulată de glucoză prin „unitatea de recunoaștere“ de la nivelul membranei celulei beta (descrisă de Cerasi în 1975). AMPc intracelular ar fi inițiatorul secreției, în prezența Ca^{2+}.

Sanger (1949—1956) reușește să demonstreze structura exactă din punct de vedere chimic a insulinei.

Lucrările lui Sanger au stat la baza sintezei de insulină în laborator de către Zahn din Aachen (R.F.G.), Katsoyannis (S.U.A.) și de Kung-Yuch-Ting (R. P. Chineză) (în 1963). Cu descoperirea proinsulinei, sistemul de a vedea sinteza se schimbă. În 1973, Brandenburg și Wollmer au preparat un derivat adypoil-insulină, derivat reductibil prin oxidare. Nu s-a raportat însă o sinteză totală de insulină în acest mod. Descoperirea ingineriei genetice și prin ea fabricarea insulinei umane prin transplant genetic a genei umane proinsulinice pe unele bacterii și fabricarea astfel actualmente a acestei insuline sau prin fabricarea insulinei umane din insulina porcină și introducerea sa în terapeutică (1980—1983) constituie poate numai o etapă în aceste căutări.

Recent, introducerea pompei cu insulină preia o parte din preocupările medicului și bolnavului de a menține corect echilibrat diabetul insulinodependent (9).

Problema etiopatogeniei diabetului nu a fost elucidată o dată cu descoperirea insulinei și nici cu descoperirile făcute în acest sens pe plan terapeutic. Încă din 1929, Houssay și ulterior Long și Lutkens au arătat interacțiunea existentă între insulină și funcția celorlalte glande endocrine. Young (1937) obține diabet zaharat prin injecții cu extracte hipofizare. Ulterior, s-a constatat și funcția tuturor hormonilor așa-ziși de contrareglare (STH, ACTH, glucocorticoizii, catecolaminele, glucagonul, hormonii tiroidieni etc.) și modul lor de acțiune. În 1973, Vinik și colab., Serana Rios și colab. studiază activitatea hipoglicemiantă a unor hormoni secretați la nivelul intestinului (începînd cu pancreozimina). Descoperirea somatostatinului de către Brazeau (1973), polipeptid hipofizotrop secretat de către hipotalamusul ventromedial și de către celulele D pancreatice, cu acțiune atît pe secreția STH (GH) cît și pe secreția de insulină și glucagon, introduce noi elemente în etiopatogenia bolii. Toți acești hormoni lucrează la nivelul celulei țintă prin sistemul cAMP adenilciclazei (cAMP, descoperit de Sutherland în 1969 este considerat ca *second messenger* intracelular).

Descoperirea somatomedinelor (Salmon și Daughaday, 1957), precizate ulterior prin descoperirile lui Hall și Uthuce, Wan Wyk (1972) în număr de patru (Sm A_1, Sm A_2, Sm B, Sm C) a ridicat problema interrelației dintre așa-numitele activități *insulin-like* a plasmei (NSILA și anume NSILA-s) și somatomedine (somatomedina A). Totuși se consideră că între cele două nu ar exista identitate chimică (diferă prin tipul de aminoacizi din formulă).

De o importanță deosebită în evoluția cunoștințelor moderne despre diabet a fost observația lui Bornstein și Lawrence (1951) asupra coexistenței la diabetici a hiperglicemiei și hiperinsulinemiei. Yelow și Berson (1960—1964) confirmă prin dozaj radioimunologic al insulinei că la diabeticii adulți (cu debutul diabetului peste 40 de ani) cantitățile de insulină secretată de pancreas în urma unei hiperglicemii provocate oral sînt mult mai mari decît la subiectul sănătos, deși curba de hiperglicemie este patologică. Coexistența diabet de maturitate — hiperinsulinism este generală, și caracterizează forma de diabet care ulterior, în 1980—1981, va fi numită de tip II. Tot cu ajutorul metodei radioimunologice introduse de Yelow și Berson se demonstrează că insulina pancreatică circulantă — IRI (insulina radioimunologică) nu este tot una cu forma de „insulină măsurabilă imunologic“ (IMI). În afară de molecula de insulină, în sînge mai circulă și alți compuși titrabili și anume: PLC (proinsulina și alți compuși cu greutatea moleculară mare ca insulina imunosupresibilă cunoscută ca NSILA-P și NSILA-S demonstrate de Koniynendijk și Bonmore în 1970 și Lenti — 1973) și peptidul C. Mai tîrziu, pornind de la aceste descoperiri se vor prepara, în 1970—1973, prin electroforeză și se vor introduce în terapeutică în 1975 insulinele așa-zise „monocomponente“ sau „single-insulin“, insuline pure debarasate de impuritățile de fabricație, care continuă pînă în prezent, alături de „human-insulin“ să fie cel mai bun sistem de tratament în diabetul de tip I (10).

Poate tot la fel de important în schimbarea concepției noastre despre diabet a fost descoperirea în ultimele decade a rolului infecțiilor virale, a imunității și autoimunității, a terenului capabil să răspundă la aceste infecții (HLA). Încă în 1960, Barboni și Monochi observau la bovine și la pisici apariția unor leziuni insulare în urma unor infecții cu virus din familia picornavirusurilor. Craighead, în 1972, 1980, 1982 demonstrează la șoarece acțiunea diabetogenă a virusului encefalomiocardic (EMC) cunoscut în varianta M. Gamble observa, în 1968, asocierea între infecția copilului cu virus Coxsackie B_4 și apariția diabetului zaharat la 7 săptămîni după infecție (2).

Reanalizînd în 1974 debutul unor cazuri cu diabet insulinodependent în Anglia, Gamble găsește și la acești bolnavi creșteri de anticorpi anti-Coxsackie B_4. Ulterior, Ursing (1973), Gibbs (1974) găsesc infecții cu Coxsackie B_2, B_3, B_5. În 1978, Yoon izolează virusul Coxsackie B_6 din pancreasul unui copil cu meningoencefalită și ulterior diabet zaharat și demonstrează leziunile de insulită. Mecanismul imun și autoimun este pus în discuție și demonstrat de Hirata (1970), Mc Guisch (1974), Botazzo (1975) McLaren (1975), care identifică anticorpi anticelulari (anticitoplasmatici la celula B). În 1979, Notkins demonstrează că diabetul zaharat postviral atinge selectiv diverse specii de șoareci. În 1981 Craighead demonstrează că virusul EMC se înmulțește în pancreasul a două tipuri de șoareci (DBA/2 și C_3H), dar numai DBA/2 face diabet. Aceasta arată susceptibilitatea datorită terenului. Și la om se pare că tipul de HLA este cel care favorizează diabetul postviral (tipul B_8/DW_3 și B_{15}/DW_4), după cum demonstrează Nerup (1977 și ulterior alți autori).

Toate aceste descoperiri recente au dus, în 1981, la definiția diabetului de tip I de către specialiștii O.M.S.

*

* *

O importanță deosebită o au lucrările efectuate în ultima decadă și care au în vedere în special bazele moleculare de acțiune a insulinei la nivelul celulei periferice. Principala achiziție adusă de aceste cercetări este argumentarea faptului că efectele intracelulare al hormonului rezultă din interacțiunea inițială a insulinei cu receptorii specifici situați pe suprafața membranei celulare (1).

Cercetările ultimilor ani au demonstrat că insulina nu acționează la nivelul receptorilor numai pentru a stimula un *messenger* intracelular. Încă din 1967 am subliniat activitatea la nivel mitocondrial a insulinei.

Cel puțin în unele tipuri de diabet există o evoluție asimptomatică care precede apariția clinică a diabetului zaharat. Pînă în 1980, se admiteau trei stadii evolutive anterioare diabetului clinic manifest, cu denumiri precise: *diabetul chimic* pentru situația preclinică imediată, cînd se pot pune în evidență numai unele modificări chimice ale diabetului zaharat (GTT patologică); *diabetul latent chimic,* stadiu imediat premergător diabetului chimic, pus în evidență prin proba Conn-Fajans cu cortizon și, în sfîrșit, stadiul I sau stadiul cel mai precoce în care nici un semn chimic sau o tulburare a metabolismului HC nu s-a declanșat încă și în care diagnosticul se punea pe semne anamnestice sau probe de laborator speciale — *prediabetul.* În locul acestor stadii, clasificarea O.M.S. a introdus: scăderea toleranței la glucoză (STG) (diabet chimic și latent chimic) și scăderea toleranței la glucoză anterioară (STGA) și potențială (STGP) pentru prediabet. Clasificarea propusă înlocuiește terminologia anterioară, lăsînd termenul de diabet zaharat numai pentru cazurile de diabet zaharat menifest (12).

*

* *

O altă problemă de actualitate este curba morbidității, în permanentă ascensiune, care face astăzi din diabetul zaharat o boală socială cu extindere în masă. Acestui motiv i se datorează faptul că în 1981 Ministerul Sănătății din România a inițiat aplicarea unui plan de măsuri pentru prevenirea și combaterea diabetului zaharat (1; 9).

Epidemiologie. Incidența diabetului zaharat este în continuă creștere în întreaga lume în raport cu situația existentă înaintea celui de-al doilea război mondial. Astfel, în S.U.A. înainte de război morbiditatea prin diabet se întîlnea la 0,52% astăzi se întîlnește la 5% din populație. După cercetătorii americani, incidența diabetului crește în S.U.A. cu 6‰ pe an. În Franța și Anglia, se întîlnește la 4% din populație, în Spania la 1,97%, în Turcia la 1,58% în mediul rural și 3,93% în mediul urban, în Egipt la 2,15%, în Finlanda la 1,5% în mediul rural și 3,5% în mediul urban, în Australia la populația albă 2—3% și la aborigeni 19%, în Noua Zeelandă 8,1%. Rată deosebit de rar întîlnită s-a găsit la populația microneziană din Nauru (Oceania) 30,3% și la Pima — indieni (Arizona — S.U.A.) 20% (16; 17).

Creșterea morbidității se însoțește și de o schimbare în însăși evoluția clinică a bolii. Dacă înainte de era insulinică moartea bolnavului cu diabet zaharat survenea în proporție de 83% prin comă diabetică și într-un procent neglijabil prin angiopatie diabetică, astăzi mortalitatea prin comă diabetică a scăzut la 0,5—1% și în schimb mortalitatea prin micro- și macroangiopatie diabetică a crescut la 70—80%. Diabeticii fac de 25 ori mai frecvent cecitate vizuală decît nediabeticii, de 17 ori mai frecvent boli renale, de 5 ori mai frecvent gangrenă ce conduce la amputație și de două ori mai frecvent boli cardiace (Comisia națională de diabet din S.U.A.).

Studii făcute în țara noastră în ultimii 10 ani fixează prevalența diabetului zaharat în România la 3,2% din populație, cu variații în mediul urban de 4—4,5% și în mediul rural de 1,4—2,8% (față de 0,2% înainte de cel de-al doilea război mondial); tipul I se întîlnește la 23,5% din populația diabetică. Numărul de copii între 0—15 ani suferinzi de diabet variază între 8 500—9 500 copii. Cam 220—230 copii de vîrsta menționată devin anual diabetici. În cele mai multe cazuri, etiologia este postvirală (10).

Este demnă de reținut și observația Centrului de diabet, nutriție și boli metabolice din București, care pe perioada 1967—1975 a înregistrat tot atîtea cazuri noi de diabet în București cîte au fost înregistrate în perioada 1942—1966. Din 1976 și pînă în 1983, numărul de cazuri noi descoperite și înregistrate a continuat să crească în același ritm (9; 10; 11).

Într-un studiu epidemiologic asupra diabetului zaharat, se consideră că rezultatele sînt dependente de cîțiva factori importanți: a) metodele de investigare; b) modul în care se obține cooperarea populației investigate; c) mediul geografic, economic din care se recoltează subiecții testaţi; d) gruparea pe sexe şi vîrste a subiecţilor cercetaţi; e) asigurarea unui eşantion reprezentativ. Metodele de investigaţie au variat în decursul timpului, de la glucozuria postprandială pînă la efectuarea unei hiperglicemii provocate pe o durată de 2 sau 3 ore cu recoltări din 1/2 în 1/2 oră.

Metoda glicozuriei postprandiale, folosită în perioada 1930—1950, pretează la erori, fie introducînd în grupul diabeticilor subiecţi nediabetici (cu prag renal scăzut), fie excluzînd dintre aceştia persoane diabetice cu prag renal crescut datorită unei ateroscleroze sau altui motiv (6; 7).

În perioada 1950—1963, s-a introdus, pe lîngă glicozuria postprandială şi glicemia postprandială determinată la 2 ore după administrarea unui prînz de probă. Deşi de un real folos şi un deosebit progres, lipsa standardizării prînzului de probă crea unele incertitudini. După 1965, s-a introdus ca metodă de studii epidemiologice de masă metoda în doi timpi indicată de O.M.S. Primul timp: glicemia la 2 ore după un prînz standard format din 50 g glucoză; la subiecţi cu glicemii de peste 130 mg% se efectua o probă de hiperglicemie provocată completă (de 3 ore). Prevalenţa diabetului zaharat nu a crescut mult după aplicarea acestei metodologii: 0,8% la populaţia 25—44 ani în S.U.A., 3—4% la populaţia de 45—64 ani şi 5—7% peste 65 ani (1966). Cifrele menţionate anterior sînt de fapt rezultatul unor astfel de cercetări (7).

Cu aceeaşi metodologie s-au precizat şi variaţiile în raport de sex şi vîrstă. Astfel, în cercetarea sus-amintită s-a găsit la grupul de vîrstă de 45—64 ani prevalenţa cea mai mare, 42,4% (şi anume 46,3% la bărbaţi şi 39,4% la femei), fiind urmată de grupa de vîrstă 65—70 ani, cu 26,2% din cazuri (21,8% bărbaţi şi 29,5% femei). Grupa sub 25 ani prezenta numai 5,2% (5,6% bărbaţi şi 4,9% femei). Factorul vîrstă şi factorul sex intervin categoric în prevalenţa diabetului, dealtfel ca şi factorul mediu: în mediul urban, pe aceeaşi cercetare, la grupa de 65—74 ani era de 4,8% faţă de 4,1% în mediul rural.

În cercetările făcute de noi în România, s-a găsit, în 1981, o prevalenţă de 3,2% (fig. III B.1.) [3,7%—4,5% în mediul urban, mai mare la bărbaţi (4,4%) şi mai mică la femei (3,0%)]. Diabetul creşte paralel cu vîrsta: 0,6% la 25—30 ani; 6,6% la grupa 61—65 ani. În mediul rural, prevalenţa a variat de la 1,4% la 2,8% (10).

În prezent, O.M.S. recomandă efectuarea unei glicemii *à jeun*, după care se efectuează o încărcare cu 75 g glucoză dizolvată în 300 ml apă, administrată în 5′; la 2 ore se recoltează glicemia. O valoare care depăşeşte 120 mg% *à jeun* şi 180 mg% la 2 ore defineşte individul ca diabetic. Între 120—180 mg% la 2 ore, se situează modificarea toleranţei la glucoză.

Mortalitatea şi cauzele de mortalitate prin diabet. Pell şi D'Allonzo, urmărind pe o perioadă de 30 de ani mortalitatea prin toate formele de diabet în comparaţie cu mortalitatea generală în 90 000 de cazuri cuprinse între vîrstele 17—64 ani, ajunge la concluzia că rata de mortalitate în rîndul diabeticilor este de 2,6 ori mai ridicată decît la lotul de control (25,4% în raport cu 9,7%). Recentele investigaţii făcute de Asociaţia americană de diabet ajung la concluzii asemănătoare şi arată că mortalitatea prin diabet ocupă locul al 3-lea pe lista de cauze ale mortalităţii (după bolile cardiovasculare şi cancer) (6; 7; 10).

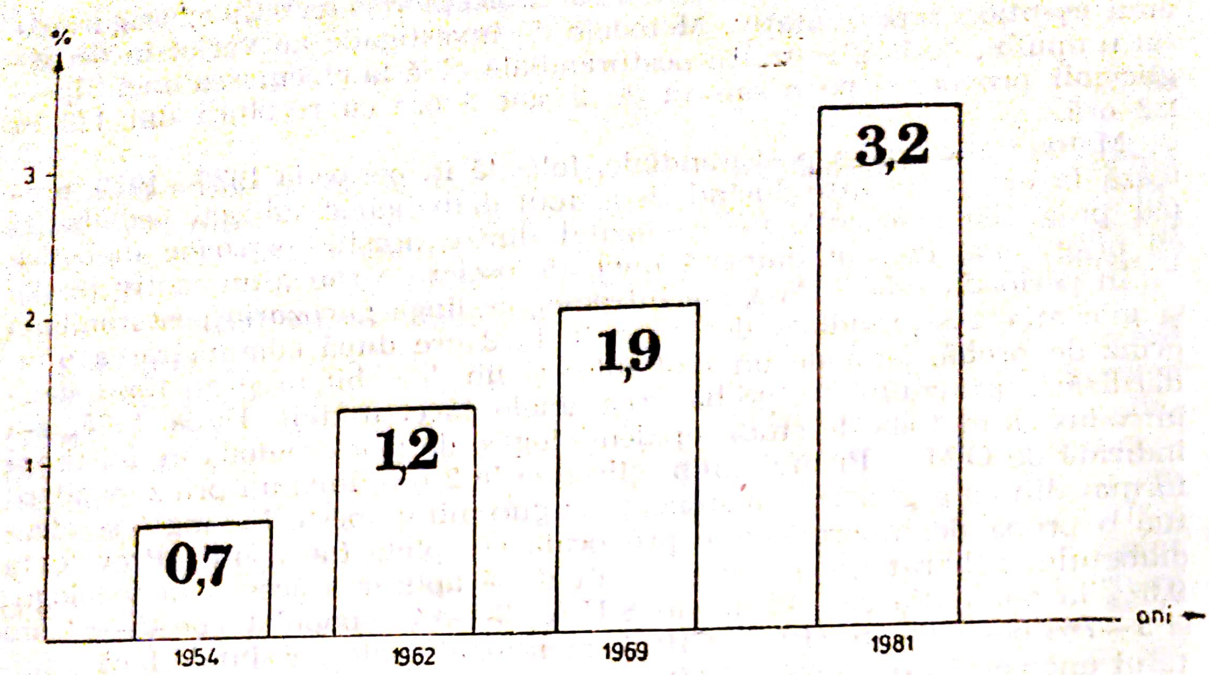


Fig. III B.1 — Prevalența diabetului zaharat în România.

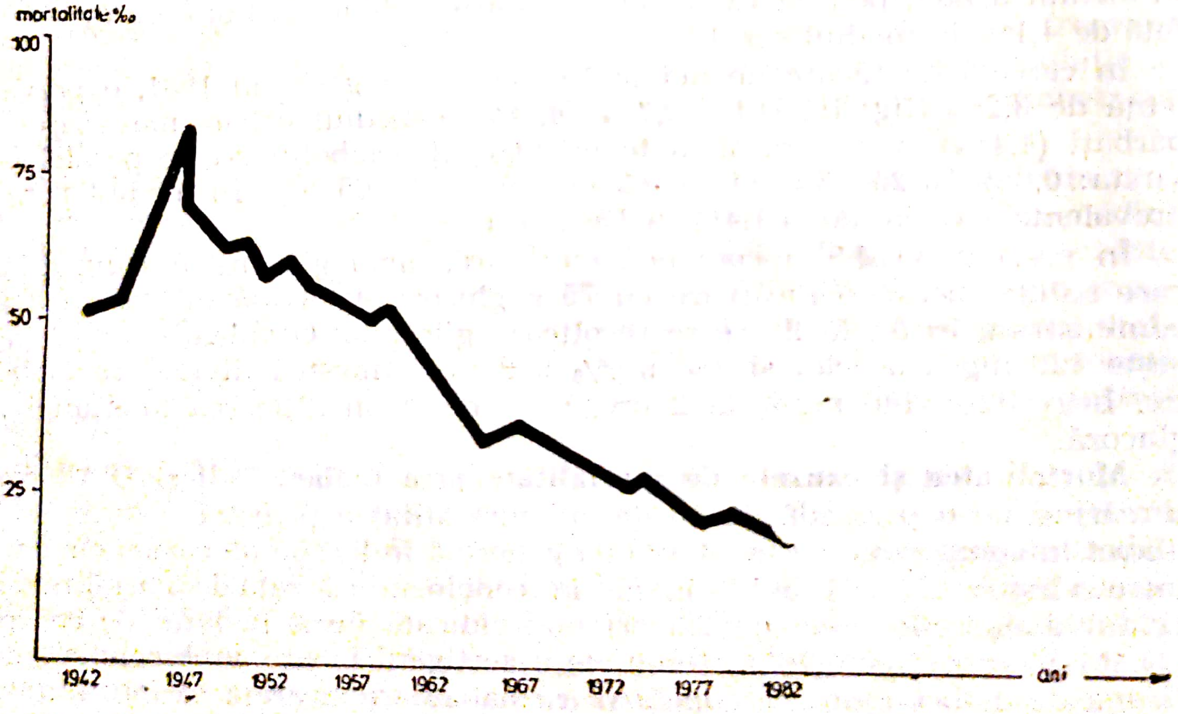


Fig. III B.2 — Mortalitatea în rîndul diabeticilor dispensarizați în perioada 1942—1982.

Urmărind situația existentă la Centrul de diabet, nutriție și boli metabolice București, pe un număr de 41 116 subiecți dispensarizați în perioada 1942—1982, s-a ajuns la următoarele observații: mortalitatea a înregistrat o scădere importantă (fig. III B.2.), datorată reducerii masive a deceselor pacienților cu vîrste de sub 40 de ani (fig. III B.3.). Incidența anuală a deceselor la diabeticii nou depistați în perioada 1942—1982 este redată în fig. III B.4.

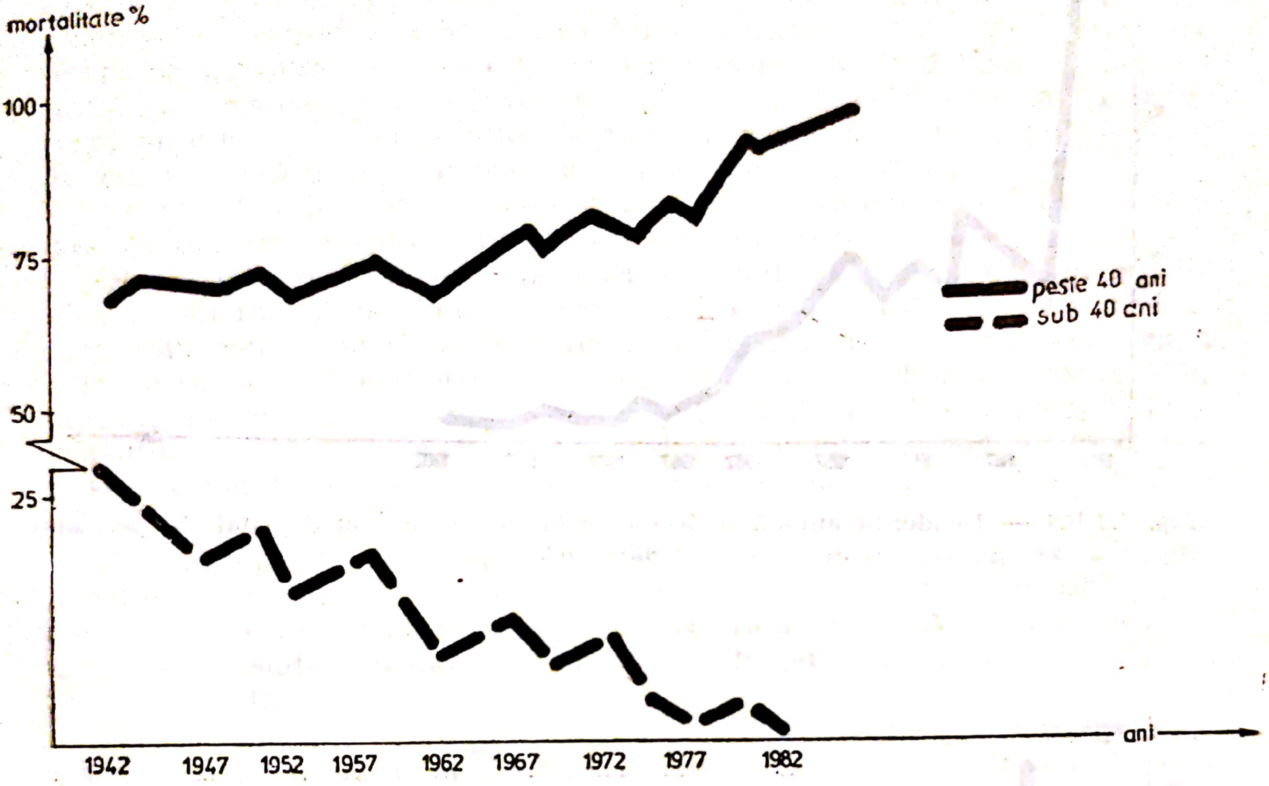


Fig. III B.3 — Repartiția procentuală a diabeticilor în funcție de vîrsta la deces.

În ceea ce privește cauzele principale ale mortalității la bolnavii urmăriți în această perioadă, distribuția anuală arată că proporția deceselor prin boli cardiovasculare crește de la 29% în 1942 la 57% în 1973 și la 65% în 1982 și că cea prin tuberculoză scade de la 13% în 1942 la 4,1% în 1972 și la 2,9% în 1982. Mortalitatea prin infecții generale scade de asemenea de la 15% în 1942 la 1,4% în 1982, iar cea prin comă diabetică de la 18% în 1942 la 2,1% în 1972 și 0,3% în 1982.

Un loc particular în analiza noastră l-a deținut relația dintre rata de mortalitate și terapia aplicată (fig. III B.5). Astfel, proporția pacienților tratați numai prin dietă, după o largă variabilitate pînă în 1953, crește pînă în 1963, iar apoi scade de la 60% la 47% în 1967, menținîndu-se la același nivel pînă în 1972, după care urmează o scădere la 31% pînă în 1981. Mortalitatea printre cei tratați cu insulină crește brusc de la 25% în 1947 la 70% în 1949, ca apoi să scadă treptat ajungînd la 15,7% în 1972 și la 10,2% în 1982. Proporția mortalității printre cei tratați cu

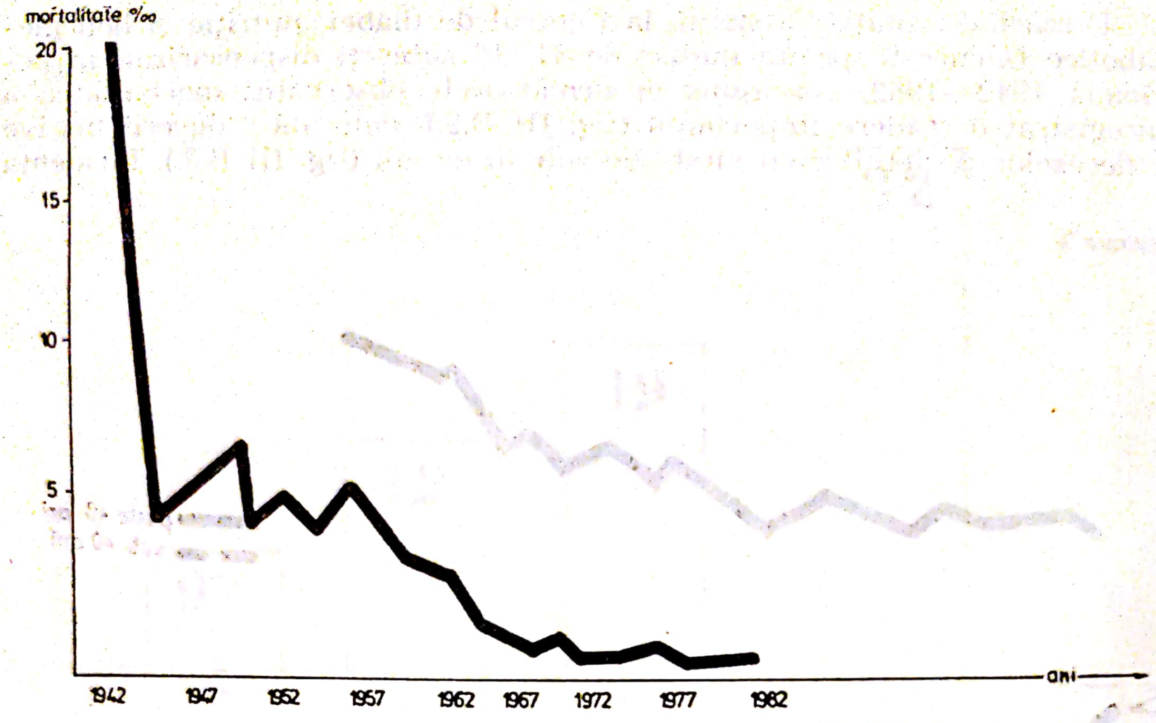


Fig. III B.4 — Incidența anuală a deceselor la diabeticii nou depistați în perioada 1942—1982.

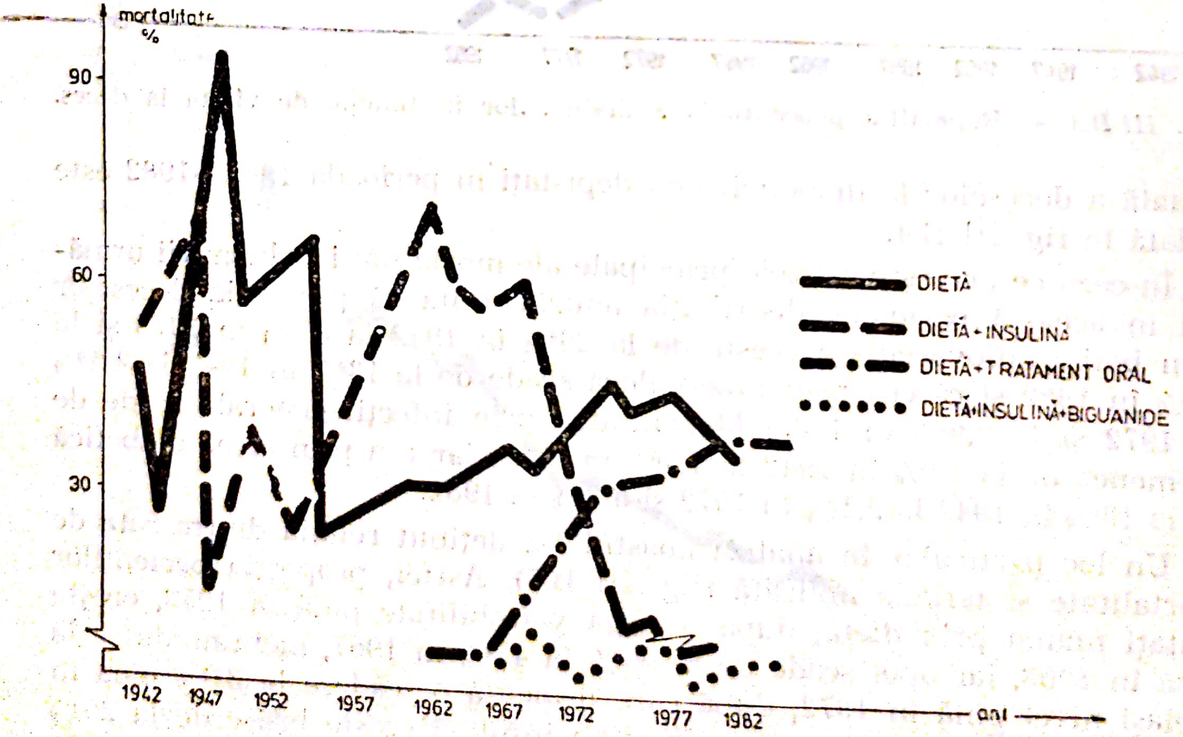


Fig. III B.5 — Interrelația între proporția mortalității diabeticilor și tipul de tratament.

medicamente orale (Tolbutamid și Meguan) și dietă crește progresiv de la 3% în 1962 (dată cînd au început observațiile statistice) la 35% în 1970, 32,6% în 1972, 39,8% în 1982. Aceste date par să indice că o echilibrare a diabetului prin insulină și regim alimentar este mai corectă și poate preveni instalarea complicațiilor cronice degenerative. Deși rezultatele observate la cazurile tratate cu medicație orală nu pot fi considerate ca definitive, iar datele noastre nu fac o distincție între diferitele medicamente antidiabetice și nici între cazurile cu sau fără disciplină terapeutică, totuși concluziile noastre par să incline în defavoarea acestui tratament, așa cum s-a observat în anii 1970 și de către cercetătorii americani și, ulterior, de către alții. Lipsa unei echilibrări corecte prin această metodă poate să fie la originea unei mortalități mai ridicate.

Mortalitatea prin diabet continuă să fie și astăzi destul de ridicată datorită în mod special bolilor cronice degenerative.

Din investigațiile noastre pe pacienți aflați în evidența Centrului de diabet, nutriție și boli metabolice din București, 48% dintre diabetici prezentau boli coronariene (față de 25% în lotul martor). Steams a găsit o incidență a cardiopatiei coronariene de 74% la diabetici, față de 37% la lotul de control, iar Albrink la 56% din diabetici. De asemenea, arteriopatiile au o frecvență de 20,9% la diabetici, față de numai 2% în populația generală. În sfîrșit, ateroscleroza generală a fost întîlnită la 20% dintre pacienții noștri.

O atenție particulară trebuie acordată incidenței microangiopatiei (retinopatie, nefropatie). Proporția de 44,9% retinopatii găsită printre cazurile noastre este comparabilă cu cea observată în S.U.A., Anglia, Suedia și țările din Sud-estul Europei. Nefropatia diabetică se întîlnește la 34,2% din cazuri (14).

Prin complicațiile sale grave, diabetul zaharat a devenit o boală socială, bolnavul avînd o medie de viață și de activitate profesională mai scurtă, pensionarea mai timpurie, internări în spitale mai frecvente.

*

* *

În ce vor consta viitoarele direcții de cercetare în diabet?

S-au făcut numeroase progrese în acest sens, mai ales în ultimii ani, fapt care ne apropie de o înțelegere și poate de o rezolvare a acestei boli.

Cercetările imunologice asupra insulelor, înțelegerea mai profundă a sistemului imunologic și a rolului alterărilor răspunsului imun vor face să se interpreteze mai bine geneza diabetului zaharat de tip I. Va fi posibil să se intervină în oprirea procesului de dezvoltare a unui diabet zaharat insulinodependent. „Nu este departe ziua cînd un fel de vaccinare a copiilor va opri în masă dezvoltarea diabetului zaharat insulinodependent“ (15). De asemenea stăpînirea proceselor imune va permite efectuarea transplantelor de pancreas sau de celule beta la cei bolnavi.

Progresele rapide în cunoașterea diverselor etape a acțiunii insulinei, ca și o mai bună informare în controlul defectelor postreceptor de acțiune a insulinei, un mai bun control al funcției receptorilor, ne va permite o manipulare mai bună a mijloacelor de corectare a diverselor defecte metabolice (15).

Progresul tehnic în construcția unor aparate care să preia funcția pancreasului endocrin, fapt început prin crearea pompei de insulină, este de asemenea de așteptat în viitorii ani. În acest fel prevenirea complicațiilor cronice și asigurarea pentru diabetic a unei vieți „metabolice normale" este un deziderat rezolvabil într-un viitor apropiat și prin alte mecanisme decît cele cunoscute pînă azi.

Un rol important îl va avea prevenirea bolii prin înlăturarea cauzelor: măsuri pentru combaterea obezității, combaterea factorilor de mediu diabetogeni (infecții, supraalimentație, *stress*, dispensarizarea mamelor cu copii macrozomi sau supravegherea atentă a acelora cu ereditate marcată) sînt unele din mijloacele pe care le avem azi la dispoziție și care vor fi de folos și pentru acțiunile viitoare.

BIBLIOGRAFIE — Generalități

1. **Brownlle M.** — Handbook of diabetes mellitus, New York, Garland STMP Press, 1980.
2. **Craighead E.** — Viral diabetes mellitus in man and experimental animals, Am. J. Med., 1981, **70**, 127.
3. **Fratino R., Bellour G., Martino A.** — Binding and degradation of insulin in Type 2, EASD 18th Annual Meeting Budapest, 1—4 Sept., 1982.
4. **Gepts W., Lecomte P.** — The pancreatic islets in diabetes, Am. J. Med., 1981, **70**, 105.
5. **Lacy E., Davie M., Finke E.** — Transplantation of insulin producing tissue, Am. J. Med., 1981, **70**, 295.
6. **Marble A., White P., Bradley R., Krall L.** — Joslin's Diabetes Mellitus, ed. 11-a, Ed. Lea and Febiger, Filadelfia, 1973.
7. **Mincu I.** — Diabetul zaharat. Edit. Medicală, București, 1977.
8. **Mincu I., Trandaburu T., Petrescu A., Popescu V.** — The effects of crowding stress on the pancreatic islets morphology in golden hamsters, Congres „Diabet Experimental", Ierusalim, nov., 1982.
9. **Mincu I.** — Stadiul actual al cunoștințelor asupra diabetului, Simpozion Național, Arad, mai 1983.
10. **Mincu I.** — The presents problems of diabetes mellitus as a social disease, with special reference, to Romania, Simpozion „Sulfamidele în diabet". Moscova, dec., 1982.
11. **Mincu I., Dumitrescu C., Stănescu J.** — L'étude du diabète sucré en Roumanie, Journées de Diabétologie de l'Hôtel Dieu, Paris, 13—15 mai 1976.
12. * * * — National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus, Diabetes, 1979, **28**, 1 039.
13. **Pell S., D'Allonzo C.** — The mortality by diabetes mellitus, J. Amer. Med. Ass., 1970, **201**, 1 832.
14. **Rent L.** — Recent advances in diabetic rethinopathy, Am. J. Med., 1981, **70**, 190.
15. **Skyller J., Cahill G.** — Diabetes Mellitus: Progress and Directions, Am. J. Med., 1981, **70**, 101.
16. **Tuomilheto J., Zimmet P., King H.** — Diabetes mellitus, Primary health care prevention and control, Ed. International Diabetes Federation, ian., 1982.
17. **Zimmet P., King H.** — Epidemiological studies of diabetes mellitus in Pacific populations, Ed. Intern. Diabet. Fed., ian. 1982.
18. * * * — WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus, Second rapport, WHO Tech. Rep. Ser., 646, 1980.

FACTORI GENETICI, IMUNOLOGICI ȘI DE MEDIU ÎN ETIOPATOGENIA DIABETULUI ZAHARAT

GENETICA DIABETULUI ZAHARAT

Este acceptată unanim ideea că la baza etiopatogeniei diabetului zaharat stă interacțiunea factorilor ereditari și a celor de mediu (4; 5; 9; 10; 24). Prezentarea mai amănunțită a aspectelor genetice din această boală întîmpină dificultăți din cauza numeroaselor lacune și contradicții existente: un adevărat „coșmar al geneticianului“ (12). Nu putem încă răspunde cu precizie unor întrebări relativ simple: care este ponderea eredității în apariția bolii? cum se transmite ea urmașilor? în ce constă, de fapt, modificarea genetică?

Incertitudinea se datorează, după Goldstein și Podolsky (5), următoarelor trei motive principale: a) întîietatea relativă a condițiilor de mediu asupra genotipului este încă o chestiune nerezolvată în diabet; b) vîrsta variabilă de debut a bolii, cu predominență în jurul maturității, complică interpretarea datelor genetice; c) lipsa unor *markeri* genetici adecvați și necunoașterea defectului genetic fundamental, acesta fiind de fapt motivul cel mai serios.

Pe de altă parte, Rubinstein și colab. (21) consideră că, dintre cauzele care determină interpretări diferite, trebuie reținute: 1) eterogenitatea (nu una, ci mai multe modificări genetice pot duce la fenotipul „afectat“); 2) penetranța incompletă (componenta genetică poate fi prezentă cînd boala este absentă).

Asocierea diabetului zaharat cu diferite boli genetice. Se semnalează un număr tot mai mare de sindroame și boli ereditare, la care se asociază diverse grade de intoleranță glucidică, mergînd pînă la diabet zaharat (5; 19; 20). Aproximativ 40 astfel de entități sînt prezentate în tabelul III B.1.

Cazurile sînt rare în practica zilnică, dar ele demonstrează că mutații din *locus*-uri diferite pot produce modificări de tip diabetic și ilustrează o mare varietate de mecanisme patogenice care duc la alterarea metabolismului glucidic (19; 20). Să exemplificăm prima afirmație: sindromul Werner și ataxia telangiectazică au transmitere de tip autozomal recesiv și se asociază cu o formă de diabet insulinorezistent, necetozic. Boala Huntington se transmite autozomal dominant și se asociază de asemenea cu un diabet de tip matur, insulinorezistent. Ataxia Friedreich este transmisă ca o trăsătură autozomală recesivă. Sindromul diabetului lipoatrofic cuprinde chiar mai multe subtipuri. Pe de altă parte, sindroamele Down, Klinefelter și Turner sînt consecințe ale unor aberații cromozomiale ș.a.m.d.

În legătură cu cea de-a doua afirmație „paleta“ mecanismelor patogenice se întinde de la deficiența insulinică absolută datorită degenerării pancreatice (așa cum se întîmplă în pancreatita recidivantă ereditară, fibroza chistică și sindromul Schmidt) la o insulinopenie relativă ca în sindroamele de deficit ale hormonului de creștere; la inhibiția secreției de insulină în sindroamele de feocromocitom ereditar asociate cu valori

Tabelul III B.1

Sindroame genetice asociate cu intoleranță la glucoză

(modificat după Rotter și Rimoin, 1981)

Sindroame asociate cu degenerare pancreatică
Pancreatita recidivantă ereditară
Fibroza chistică
Insuficiența poliendocrină (sindromul Schmidt)
Hemocromatoza
Talasemia
Deficiența de alfa$_1$-antitripsină

Tulburări endocrine ereditare, cu intoleranță la glucoză
Deficiența izolată a hormonului de creștere
Nanismul ereditar panhipopituitar
Nanismul Laron
Feocromocitomul
Adenomatoza endocrină multiplă (sindromul I)

Erori metabolice înnăscute, cu intoleranță la glucoză
Glicogenoza tip 1 (boala von Gierke)
Hiperlipoproteinemiile III, IV și V
Porfiria intermitentă acută

Sindroame cu diabet timpuriu, insulinorezistent, necetozic
Ataxia — telangiectazia
Distrofia miotonică
Diabetul lipoatrofic
Leprechaunism-ul
Acanthosis nigricans cu insulinorezistență
Sindromul Mendenhall

Tulburări neuromusculare ereditare, asociate cu intoleranță la glucoză
Distrofiile musculare
Miopatia proximală tardivă
Coreea Huntington
Boala Machado
Sindromul Herrman
Sindromul Wolfram (diabet zaharat, atrofie optică, diabet insipid, surditate)
Ataxia Friedreich
Sindromul Alström
Sindromul Laurence — Moon — Biedl
Sindromul pseudo — Refsum

Sindroame progeroide, asociate cu intoleranță la glucoză
Sindromul Cochayne
Sindromul Werner

Sindroame cu intoleranță glucidică secundară obezității
Sindromul Prader — Willi
Nanismul achondroplastic

Sindroame diverse, asociate cu intoleranță la glucoză
Hipertensiunea oculară steroid-indusă
Displazia epifizară și diabet zaharat infantil
Distrofia conică progresivă cu hepatopatie degenerativă, disfuncție endocrină și deficiență de auz
Secreția unei insuline anormale

Tulburări citogenetice, asociate cu intoleranță la glucoză
Sindromul Down
Sindromul Klinefelter
Sindromul Turner

înalte ale catecolaminelor; la deficite variate ale interacțiunii insulină-receptor în stările insulinorezistente necetozice, cum sînt cele din distrofia miotonică și diabetul lipoatrofic; la insulinorezistența relativă din sindroamele ereditare asociate cu obezitate (20).

Aceste sindroame rare sugerează că, o eterogenitate similară atît genetică, cît și patogenică, ar putea exista în diabetul zaharat.

Observații clinicostatistice. Încă de multă vreme s-a remarcat apariția mai frecventă a diabetului în anumite familii sau în cadrul anumitor grupuri de subiecți înrudiți.

Diferențe etnice și rasiale au fost notate în legătură cu prevalența și aspectele clinice ale bolii. Riscul de a face diabet insulinodependent în primele două decade de viață ar fi de 0,1—0,3% pentru populațiile din Europa și America de Nord și mai puțin de 0,02% pentru japonezi (24). Factorii de mediu (dietă, virusuri etc.) pot influența mult aceste cifre.

Diabetul este foarte răspîndit la populațiile de origine indiană, indiferent de țara în care trăiesc și este mai frecvent la acestea decît la alte grupuri etnice din același teritoriu (10).

S-au observat de asemenea diferențe importante interpopulaționale din punct de vedere al tendinței spre cetoză sau spre complicații cronice ș.a

Studii familiale. O primă dovadă științifică referitoare la ereditate este adusă de Pincus și White în 1933, o dată cu demonstrarea unor diferențe semnificative statistic ale prevalenței diabetului printre rudele de diverse grade ale bolnavilor (4; 10; 16). În general, frecvența diabeticilor cu istoric familial pozitiv a fost găsită ca fiind de 25—50%, față de frecvența nediabeticilor cu istoric familial pozitiv ($<$15%) (17).

Apariția familială a unui defect poate fi datorată unor factori genetici sau de mediu; cînd se datorează integral factorilor genetici, se apreciază că are un „indice de ereditate“ de 100%; cînd acționează doar factorii de mediu, acest indice este 0. Astfel de extreme nu sînt de fapt atinse în practică. Simpson (22) a găsit un „indice de ereditate“ mediu pentru diabet de aproximativ 50%, care se modifică cu vîrsta și a tras concluzia că diabetul juvenil și cel de maturitate diferă din punct de vedere genetic.

În tabelul III B.2. este evaluat riscul de apariție a diabetului la rudele de gradul I ale bolnavilor, comparativ cu populația generală.

Tabelul III B.2

Evaluarea riscului de apariție a diabetului la rudele de gradul I ale bolnavilor, comparativ cu populația generală

(modificat după Simpson, 1976)

Vîrsta apariției diabetului la proband	Riscul crescut al diabetului clinic, comparativ cu populația generală		
	Frați	Descendenți	Părinți
0—19 ani	10—14 ori	18—41 ori	2—3 ori
20—39 ani	4—5 ori	6—13 ori	2—3 ori
peste 40 ani	2—4 ori	1—3 ori	2—3 ori

Diabetul la gemeni. Studiul gemenilor, inițiat de Francis Galton în 1876, a însemnat un pas important în descifrarea controlului ereditar al diabetului (5; 8; 10; 16). Gemenii monozigoți (identici) au un echipament genetic identic, în timp ce cei dizigoți (fraternali) nu sînt mai asemănători decît doi frați obișnuiți. Dacă o trăsătură este datorată factorilor genetici, rata de concordanță printre gemenii monozigoți trebuie să fie de aproximativ 100%; dacă se datorează în primul rînd factorilor de mediu, atunci rata de concordanță este similară la gemenii monozigoți și dizigoți.

Folosind drept *marker* diabetul clinic, majoritatea autorilor au găsit o rată de concordanță printre gemenii monozigoți de 45—96% și printre gemenii dizigoți numai de 3—37%.

Deosebit de interesantă apare deosebirea ce s-a constatat cu privire la vîrstă și la tipurile fundamentale de diabet. Astfel, pe 170 perechi de gemeni identici, dintre care unul sau ambii aveau diabet, Leslie și Pyke (1980) semnalează următoarele: sub 45 ani, există un număr egal de perechi concordante și discordante (în cadrul diabetului insulinodependent); peste 45 ani, în cadrul diabetului de maturitate, toate perechile sînt concordante. Acest fapt reprezintă o dovadă foarte puternică în favoarea ideei că tipurile de diabet sînt distincte din punct de vedere genetic. De asemenea, întrucît multe din perechile de gemeni cu diabet insulinodependent sînt totuși discordante, înseamnă că această formă de diabet nu poate fi în întregime de origine genetică (8).

Studiile pe gemeni monozigoți au furnizat date și în legătură cu rolul eredității în apariția complicațiilor cronice; s-a putut remarca, de pildă, că factorul genetic contribuie la declanșarea retinopatiei diabetice, fără a fi însă singurul factor patogenetic (5; 8).

Diabetul conjugal. Dacă diabetul se transmite ereditar, atunci trebuie să existe o frecvență crescută a lui printre descendenții cuplurilor diabetice. După Rimoin, riscul de a face diabet al acestor descendenți este de trei ori mai mare decît al celor cu un singur părinte diabetic și este de multe ori mai mare decît la membrii familiilor fără diabet (17).

Observații experimentale. Studierea diabetului la animale prezintă o serie de avantaje pentru lămurirea problemelor de genetică. La populații umane, aceste aspecte sînt mai dificil de studiat și imposibil de controlat; prin contrast, de pildă, coloniile de șoareci pot fi cercetate din punct de vedere al legilor genetice în perioade de timp relativ scurte; se pot de asemenea trage concluzii privind interacțiunea dintre ereditate și diverși factori de mediu (dietă, substanțe toxice, medicamente, agenți infecțioși). Inducerea bolii nu poate fi permisă la om, în schimb este unul din aspectele cele mai „productive“ în cercetarea experimentală (2; 5; 11; 16; 18). Extrapolarea rezultatelor obținute este însă dificilă și trebuie privită cu reținere. În fapt, nici un sindrom diabetic la animale nu corespunde cu exactitate vreunui tip de diabet uman.

Diabetul spontan la animale, deși se întîlnește destul de des, a fost bine caracterizat doar la cîteva specii, în special la rozătoare. Principalele date de genetică sînt sintetizate în tabelul III B.3.

Spre deosebire de ce se întîmplă la om, la unele animale au putut fi stabilite modalități mai clare de transmitere genetică. Unele linii arată modele de tip dominant sau recesiv, iar la altele se observă o ereditate poligenică. Investigațiile la animale vin să sprijine concepția că o varie-

Tabelul III B.3

Aspecte genetice ale sindroamelor hiperglicemice spontane la animale
(modificat după Mordes şi Rossini, 1981)

Gene mutante unice	
Şoarecele obez (ob/ob)	(autozomală recesivă)
Şoarecele diabetic (db/db)	(autozomală recesivă)
Şoarecele galben obez (Ayy)	(autozomală dominantă)
Ereditate poligenică	
Hamsterul chinezesc	
Şoarecele NZO	
Şoarecele KK (o componentă dominantă cu penetranţă influenţată de modificatori recesivi)	
Hamsterul djungarian	
Hamsterul sud-african	
Şoarecele Pbb/Ld	
Hibrizi	
Şoarecele hibrid Wellesley ($C_3Hf \times I$)	
Ereditate necunoscută cu componentă importantă de mediu	
Şobolanul de nisip	
Şoarecele ţepos	
Tuco-tuco	
Necunoscută	
Şobolanul BB	
Maimuţa de Celebes (Macaca nigra)	
Cîinele Keeshond	

tate de mutaţii genetice — uneori operînd singure, alteori în combinaţie — pot determina hiperglicemii în fenotipuri variate. Exprimarea mai depinde încă de influenţa diferitelor gene „de fond". Se verifică de asemenea în aceste cercetări acţiunea mediului asupra potenţialului ereditar (5).

Majoritatea sindroamelor diabetice de la animale includ *hiperglicemie* şi *hiperinsulinemie* (cel puţin tranzitorie), pe un fond de obezitate. Exemplul clasic la şoareci este mutanta ob/ob a rasei C57BL/6J. O insulinorezistenţă combinată cu reducerea numărului de receptori insulinici a fost găsită în diverse ţesuturi ale acestor mutante. Alte rozătoare cu aspecte similare sînt: şoarecele hibrid Wellesley, şoarecele KK de Toronto, şobolanul de nisip şi şoarecele ţepos. Aceste animale ar putea furniza unele date referitoare la diabetul de maturitate al omului. De menţionat că celulele beta nu sînt distruse în astfel de modele (11; 18).

Sindroame incluzînd hiperglicemie şi hipoinsulinemie se întîlnesc la hamsterul chinezesc şi la şoarecele db/db. Acesta din urmă a apărut, tot ca o mutaţie autozomală recesivă, la rasa de şoareci C57BL/KsJ. Pe un regim normal, şoarecele db/db dezvoltă la început manifestări asemănătoare fenotipului ob/ob: hiperglicemie şi hiperinsulinemie, dar după 3—4 luni se produce necroza celulelor beta, cu hipoinsulinemie şi hiperglicemie mai accentuată. Pare interesant faptul că o deprivare alimentară întîrzie apariţia sindromului diabetic sever.

Dintre sindroamele descrise la animalele slabe, merită menționat cel observat la șobolanul BB — descoperit ca o mutație spontană din rasa Wistar — care poate dezvolta un sindrom diabetic acut. Acesta are la bază leziuni de insulită și se însoțește de distrugerea rapidă a celulelor beta. Unele date par să indice o participare autoimună în privința patogeniei. Se obțin normalizări ale glicemiei la o parte din animale cu ser antilimfocitar și prin iradiere. Se mai discută participarea virală sau toxică la acest model animal al diabetului juvenil (2; 18).

Diabetul indus experimental se poate realiza cu metode chirurgicale, cu ajutorul virusurilor sau prin administrarea unor hormoni sau agenți chimici.

Astfel, cu ajutorul variantei *m* a virusului encefalomiocarditic (EMC) se poate realiza un sindrom diabetic acut la anumite rase de șoareci, însoțit de insulită și necroză beta-celulară. Unele rase (de pildă C57BL/6J) au o anumită rezistență la infecție; de asemenea, femelele sînt mai rezistente decît masculii. Aceste diferențe genetice de susceptibilitate sînt corelate cu capacitatea celulelor beta de a suporta replicarea virală (18).

Problema susceptibilității este importantă și pentru un alt model experimental; insulita produsă cu streptozotocin la șoarecele CD-1 și la C57BL/Ks (18). Genele sistemului de histocompatibilitate (H-2), nu par să fie implicate. Rolul major pare să-l joace testosteronul.

Sistemul HLA și diabetul zaharat. Datele ce urmează vor trebui corelate cu acelea prezentate în capitolul consacrat implicațiilor imunologiei și imunogeneticii în bolile metabolice.

S-au acumulat numeroase dovezi privind existența unei „asocieri" între antigenele sistemului HLA și diabet (1; 2; 3; 5; 7; 13; 14; 19; 20; 24). La populațiile de tip caucazian s-a semnalat o frecvență crescută în diabetul insulinodependent a antigenelor HLA B_8, B_{15}, B_{18}, A_1, CW_3, DRW_3, DRW_4; invers, unele antigene — cum ar fi B_7 și DRW_2 — au fost găsite mai puțin reprezentate. Studii recente în familiile de diabetici au arătat o importantă asociație genetică a tipurilor HLA-DR_3 și DR_4 cu diabetul de tip I. Heterozigoții HLA-DR_3 și DR_4 au un risc de 10% de a face un diabet de tip I.

Cercetările inițiale au evidențiat posibilitatea existenței a două gene care induc susceptibilitatea pentru diabetul insulinodependent: una asociată cu B_8 și cealaltă cu B_{15}. Ulterior, s-a văzut că asocierea este mai puternică cu antigenele *locus*-ului D: DRW_3 și DRW_4 (13; 14). Acestea din urmă se află într-un dezechilibru de *linkage* cu primele (cu alte cuvinte, aceste antigene tind să apară împreună mai frecvent decît ar fi fost de așteptat prin simplă întîmplare).

Prima „genă diabetogenică" ar fi așadar asociată cu HLA DRW_3, B_8 și A_1. Pacienții cu acest tip HLA tind să aibă o persistență a anticorpilor anticelulă insulară și să prezinte alte tulburări autoimune organospecifice subclinice sau clinice; ei mai tind să formeze titruri joase de anticorpi antiinsulinici după tratamentul cu insulină. La acești diabetici, mecanismele autoimune se consideră a fi semnificative în patogenia bolii (1; 14).

A doua „genă diabetogenică" este asociată cu DRW_4, B_{15}, A_2, CW_3. Subiecții respectivi prezintă titruri crescute de anticorpi pentru virusuri și pentru insulină heterologă.

Studiile familiale au arătat că diabetul insulinodependent survine numai la subiecţii care posedă un haplotip HLA similar cu probandul diabetic. Astfel de studii, ca şi alte observaţii, sugerează că genele diabetogenice — asociate sistemului HLA — pot fi necesare dar nu suficiente pentru ca un subiect să dezvolte diabet insulino-dependent (1).

Am menţionat că există şi un mod de asociere inversă: subiecţii cu HLA-DRW$_2$, B$_7$ şi A$_3$ prezintă un risc semnificativ mai redus de a face diabet, posibil datorită dezechilibrului de *linkage* cu acele gene care conferă protecţie (sau „rezistenţă" faţă de diabet) (3).

Modalităţile de transmitere ereditară a diabetului sînt încă subiect de discuţie.

Ereditatea printr-o singură genă recesivă a fost sugerată de Pincus şi White şi de Allan, în 1933. Genotipul diabetic ar consta dintr-o doză dublă a unei gene mutante dintr-un singur *locus* autozomal; afecţiunea va apărea numai în situaţia homozigot a genei mutante (dd). Situaţia heterozigot (Dd) nu duce la diabet, dar posesorii acestei condiţii genetice pot transmite afecţiunea.

Mai recent, s-a avansat ideea că tipul I de diabet ar fi o boală recesivă (21; 23). Argumentele au pornit de la reanalizarea datelor obţinute la gemenii monozigoţi, care au stabilit că penetranţa tipului I nu este mai mare de 50% şi — mai ales — de la studiile cu HLA. Se presupune existenţa unei singure gene recesive, aflată în dezechilibru de *linkage* cu două sau mai multe alele HLA.

Alţi autori ţind să sublinieze că o astfel de transmitere nu poate fi concepută decît pentru o anumită parte din cazurile de diabet insulino-dependent (19).

Ereditatea datorită unei singure gene dominante. Conform acestei ipoteze, diabetul urmează să apară atît la subiecţii homozigoţi (DD), cît şi la heterozigoţi (Dd).

Ereditatea dominantă cu expresivitate gradată. Gena responsabilă de diabet ar fi dominantă, cu expresivitate diferită în condiţiile homozigot şi heterozigot; prima (DD) duce la un diabet sever şi precoce, în timp ce ultima (Dd) duce la o formă tardivă şi mai uşoară. Şi aici ar interveni, după susţinătorii teoriei, o penetranţă joasă (cca. 10%) a genei mutante (10; 15).

Ereditatea poligenică (multifactorială). Conform acestei teorii, diabetul nu s-ar datora unei singure gene mutante, ci mai multora. Un asemenea mecanism complex nu poate exclude posibilitatea ca una din gene să fie de o însemnătate preponderentă sau chiar esenţială, nici că unele gene se transmit dominant şi altele recesiv. Rezultatul final depinde de efectul aditiv al tuturor acestor gene.

Probele în favoarea eredităţii poligenice a diabetului au apărut la un moment dat destul de convingătoare (10).

Forme distincte din punct de vedere genetic. Există anumite forme particulare de diabet, la care transmiterea ereditară este bine precizată (5; 16). Aşa se întîmplă în diabetul de tip matur al tînărului (forma „MODY", descrisă de Tattersall şi Fajans), în care s-a evidenţiat transmiterea printr-o singură genă dominantă cu penetranţă de aproape 100%. Aici trebuie amintite diabetul lipoatrofic congenital, cu transmitere autozomală recesivă şi asocierea „DIDMO" sau sindromul Wolfram (diabet zaharat, diabet insipid, atrofie optică, surditate), cu transmitere tot autozomală recesivă.

Conceptul eterogenității genetice a diabetului. O parte din neclaritățile capitolului de genetică ar putea fi înlăturate dacă se pornește de la acceptarea eterogenității clinice și genetice a sindromului diabetic. Inițial acest concept a fost propus în baza următoarelor argumente: 1) existența acelor boli și sindroame genetice diferite, la care se asociază tulburări de glicoreglare de tip diabetic; 2) eterogenitatea genetică constatată la modelele animale; 3) variabilitatea etnică referitoare la prevalență și aspectul clinic al bolii; 4) distincția clinică între diabetul juvenil insulinodependent, cu tendință spre cetoză și diabetul de maturitate, necetozic, pe fond de obezitate și cu insulinorezistență; 5) o variabilitate secretorie: demonstrarea unei insulinemii scăzute la diabeticii de tip juvenil față de hiperinsulinismul relativ al celor cu tipul de maturitate (17; 19; 20).

Treptat, conceptul eterogenității diabetului a fost lărgit și sistematizat.

O primă distincție genetică trebuie făcută între diabetul (juvenil) insulinodependent și diabetul (de maturitate) insulinoindependent. În afara datelor clinice-fiziologice esențiale, dovezi consistente au mai fost furnizate de studiile familiale și — mai ales — ale gemenilor, de studiile de imunologie (demonstrarea anticorpilor anticelule insulare în tipul juvenil) și de cele de imunogenetică (particularitățile pe linie HLA ale aceluiași tip). Însăși ponderea factorului ereditar în contextul etiopatogenic al fiecărui tip ar fi diferită: ea pare să fie mai mare pentru diabetul insulinoindependent. Toate aceste aspecte au determinat de altfel clasificarea actuală a diabetului, așa cum a fost recomandată de O.M.S. Există însă o serie de fapte, care arată că absolutizarea unei astfel de separări nu este corectă.

Deosebiri genetice se observă și în cadrul celor două tipuri fundamentale. Pentru diabetul insulinodependent, se consideră că există cel puțin două forme distincte, una asociată cu HLA, B_8 și DW_3, iar cealaltă asociată cu B_{15} și DW_4 (19; 20). Prima este forma autoimună, caracterizată prin prevalența crescută a anticorpilor anticelule insulare și a imunității antipancreatice de tip celular, ca și printr-o lipsă de răspuns la insulina exogenă. Cea de a doua nu se însoțește de fenomene autoimune și prezintă un răspuns anticorpic crescut la insulină.

În cadrul tipului II de diabet, există diferențe genetice pentru formele cu și fără obezitate. O atenție deosebită s-a acordat sindromului descris de Tattersall și Fajans: diabetul de tip matur al tînărului, care spre deosebire de forma de maturitate obișnuită prezintă o transmitere autozomal dominantă. De fapt, eterogenitatea poate fi demonstrată chiar și pentru această formă particulară. Leslie și Pyke (cit. de 20) au descris o manifestare clinică specială (înroșirea feței după administrarea de clorpropamid și apoi de alcool), care se transmite ca trăsătură dominantă și care ar constitui un *marker* pentru „MODY“.

Se consideră că demonstrarea eterogenității diabetului zaharat va contribui la înțelegerea mai profundă a etiopatogeniei bolii și complicațiile sale și va avea repercusiuni pe plan prognostic și terapeutic.

În căutarea defectului genetic. Deficiența de insulină care — într-o formă sau alta — stă la baza diabetului zaharat ar putea rezulta din multiple perturbări (9; 10; 16). Se pot lua în discuție diferite secvențe ale unui proces fiziologic amplu: biosinteza și mai ales secreția insulinică de la nivelul celulelor beta (cu factorii și mecanismele care le guvernează), eliberarea insulinei în circulație, modificările pe care eventual le suferă în însuși sistemul circulator, trecerea spre țesuturile periferice, activitățile de la nivelul membranelor și din interiorul celulelor țintă etc. Date numeroase s-au acumulat în legătură cu fenomenele care se petrec în fiecare din aceste etape și, pornind de la acestea, au fost schițate anumite ipoteze patogenetice. Dintre multiplele achiziții recente privind producerea și rolul insulinei în organism, vom menționa demonstrarea faptului că gena insulinică este localizată pe brațul scurt al cromozomului 11 (6); datele preliminare par să indice o asociere pozitivă între diabetul de tip II și un anumit polimorfism al genei insulinice. Dacă se va confirma, acest fenomen ar putea fi similar asocierii HLA — diabet de tip I și ar putea fi folosit în studii populaționale și familiale pentru clasificarea geneticii diabetului insulinoindependent (18 bis).

Consecințe practice. O acuratețe deplină a sfatului genetic la diabetic este încă irealizabilă (5). Pornind însă de la ceea ce știm cu precizie și mai ales de la diferențierea clară a celor două tipuri fundamentale de boală, anumite prevederi se pot realiza (20; 24).

Persoanele care au o rudă cu diabet insulinodependent prezintă un risc crescut pentru această boală. Așa, spre exemplu, dacă un părinte are un astfel de diabet, riscul pentru urmași de a face boala în prima decadă de viață este evaluat la 1—2%. Procentajele sînt calculate și pentru alte eventualități, cu mențiunea că astfel de calcule au în bună măsură un caracter empiric. *Markerii* biologici cei mai adecvați pentru tipul I de diabet sînt haplotipurile HLA și anticorpii celuloinsulari (24).

Risc crescut pentru diabet insulinoindependent există la rudele de gradul I ale bolnavilor cu această formă și la membrii familiilor cu istoric semnificativ pe această linie. (Pentru rudele de gradul I riscul de diabet manifest se estimează la 5—10%). Alți factori de risc sînt: macrozomia, apartenența la grupe etnice cu prevalență crescută a diabetului, obezitatea, folosirea contraceptivelor și *stress*-ul 24). *Markerii* biologici includ anomaliile tranzitorii ale toleranței la glucoză în timpul sarcinii și răspunsul insulinic scăzut la o încărcare cu glucoză. Înroșirea feței după clorpropamid și alcool se consideră a fi *marker* pentru diabetul de tip matur al tînărului (20).

BIBLIOGRAFIE — Genetica diabetului zaharat

1. **Andreani A., Di Mario U.** — Immunological features of type I diabetes, Medicographia, 1981, 3, 3, 4—5.
2. **Cahill G. F. Jr., McDevitt H. O.** — Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: the Initial Lesion, N. Engl. J. Med., 1981, 304, 1 454—1 464.
3. **Cudworth A. G., Bottazzo G. F., Doniach D.** — Genetic and Immunological Factors in Type I Diabetes, în: „Immunology of Diabetes“, J. Irvine (sub red.), Teviot Scientific Publications, Edinburgh, 1980.
4. **Foster D. W.** — Diabetes Mellitus, în: „Harrison's Principles of Internal Medicine“, 9th ed., K. J. Isselbacher, R. D. Adams, E. Braunwald, R. G. Pe-

tersdorf, J. D. Wilson (sub red.), McGraw-Hill, Kogakusha Ltd., Tokyo, 1980.
5. **Goldstein S., Podolsky S.** — The Genetics of Diabetes Mellitus, Med. Clin. N. Amer., 1978, 62, 639—654.
6. **Hansen B., Lernmark A., Nielsen J., Owerbach D., Welinder B.** — New Approaches to Therapy and Diagnosis of Diabetes, Diabetologia, 1982, 22, 61—67.
7. **Irvine W. J.** — Immunology Aspects of Diabetes Mellitus: A Review (including the salient points of the NDDG report on the classification of diabetes), în: ibid. 3.
8. **Leslie R. D. G., Pyke D. A.** — Identical Twins in Diabetes, în: ibid. 3.
9. **Marks H. H., Krall L. P., White P.** — Epidemiology and Detection of Diabetes, în: „Joslin's Diabetes Mellitus", 11th ed., A. Marble, P. White, R. F. Bradley, L. P. Krall (sub red.), Lea and Febiger, Philadelphia, 1971.
10. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Editura Medicală, Bucureşti, 1977.
11. **Mordes J. P., Rossini A. A.** — Animal Models of Diabetes, Amer. J. Medic., 1981, 70, 353—360.
12. **Neel J. V.** — Diabetes mellitus: a „thrifty" genotype rendered detrimental by „progress"? Am. J. Hum. Genet., 1962, **14**, 353—362.
13. **Nerup J., Christy M., Kromann H., Ortved Andersen O., Platz P., Ryder L. P., Thomsen M., Svejgaard A.** — Genetic Susceptibility and Resistance to Type I Diabetes, in: ibid. 3.
14. **Nerup J., Lernmark A.** — Autoimmunity in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, Amer. J. Med., 1981, 70, 135—141.
15. **Pavel I., Pieptea R.** — Ereditatea în diabet, Edit. Acad. R.S.R., 1968.
16. **Renold A. E., Mintz D. H., Müller W. A., Cahill G. F. Jr.** — Diabetes Mellitus, în: „The Metabolic Basis of Inherited Disease", J. B. Stanburg, J. B. Wyngaarden, D. I. Fredrickson (sub red.), McGraw-Hill Book Company, N. York, 1978.
17. **Rimoin D. L.** — Inheritance in diabetes mellitus, Med. Clin. N. Amer., 1971, 55, 807—819.
18. **Rossini A. A., Williams R. M., Appel M. C., Like A. A.** — Animal Models of Type I Diabetes, în: ibid. 3.
18 bis. **Rotter J. I., Anderson C. E., Rimoin D. L.** — Genetics of diabetes mellitus, în: „Diabetes Mellitus. Theory and Practice", Third Edition, M. Ellenberg şi H. Rifkin (sub red)., Medical Examination Publishing Co., Inc., New York, 1983.
19. **Rotter J. I., Rimoin D. L.** — Heterogeneity in Diabetes Mellitus Update, Diabetes, 1978, 27, 599—608.
20. **Rotter J. I., Rimoin D. L.** — The Genetics of the Glucose Intolerance Disorders, Amer. J. Med., 1981, 70, 116—126.
21. **Rubinstein P., Ginsberg-Fellner F., Falk C. T.** — Type I Diabetes: A Recessive Disease? în: ibid. 3.
22. **Simpson N. E.** — The genetics of diabetes mellitus. A review of familial data, în: „The Genetics of Diabetes Mellitus", W. Creutzfeld, J. Kolberling, J. V. Neel (sub red.), Springer Verlag, N. York, 1976.
23. **Suciu-Foca N., Nicholson J. F., Reemstma K., Rubinstein P.** — The HLA system and the genetics of juvenile diabetes mellitus. **Diabète et Métabolisme**, 1977, 3, 193—198.
24. * * * — WHO Expert Committee On Diabetes Mellitus, Second Report, Technical Report Series 646, Geneva, 1980.

DIABETUL ZAHARAT ŞI IMUNITATEA

Interesul deosebit cu care este privită interrelaţia diabet zaharat—imunitate a pornit iniţial de la observaţiile făcute în legătură cu utilizarea terapeutică a preparatelor de insulină eterologă. Mai tîrziu, au început să fie sistematizate o serie de fapte ce sugerau posibile implicaţii autoimune în producerea bolii. Aria preocupărilor s-a extins, ritmul achizițiilor a sporit spectaculos, așa încît actualmente s-a creat un întreg capitol de „imunologie a diabetului“, cu referiri la etiopatogenie, tratament, complicații și multe alte aspecte ale acestei afecțiuni.

Datele ce urmează a fi prezentate mai jos trebuie corelate cu cele expuse în capitolul consacrat imunologiei și imunogeneticii bolilor metabolice.

Insulina ca imunogen. Deși termenii „imunogen“ și „antigen“ nu sînt identici, ei se folosesc adeseori unul în locul celuilalt. Caracteristicile esențiale ale unei substanțe imunogene sînt xenicitatea (calitatea de a fi „străin“ față de structurile animalului inoculat) și dimensiunile suficient de mari ale moleculei (34).

Majoritatea preparatelor de insulină folosite în terapeutică reprezintă extrase, mai mult sau mai puțin pure, din pancreas de bovine sau porcine. Diferențele de specie în structura insulinei au evidente implicații imunologice. Insulina bovină, care diferă prin 3 aminoacizi față de cea umană, este mai imunogenică la om decît insulina porcină, care diferă printr-un singur aminoacid (tabelul IIIB.4).

Tabelul III B.4

Diferențe de specie ale secvenței aminoacizilor în molecula insulinei

Specia insulinei	Lanțul A		Lanțul B
	A_8	A_{10}	B_{30}
Umană	Treonină	Izoleucină	Treonină
Porcină	Treonină	Izoleucină	Alanină
Bovină	Alanină	Valină	Alanină

Proprietățile fizico-chimice s-au dovedit de asemenea importante pentru imunogenicitate: este vorba de greutatea moleculară, structura spațială, formarea de agregate, cristalizarea, adăugarea de zinc, protamină etc. (16). Alți factori sînt: dozele folosite, aciditatea preparatului respectiv, remanența la locul de injecție (insulinele „lente“ fiind în general mai antigenice), prezența infecțiilor (28). Particularitățile genetice ale organismului sînt de asemenea implicate: diabeticii cu frecvență crescută a HLA B_{15} prezintă titruri mai mari de anticorpi antiinsulinici decît cei cu HLA B_8. (Tipurile B_{15} și B_8 sînt asociate cu presupusele gene diabetogene).

Dintre toți factorii implicați în imunogenicitatea preparatelor de insulină, cea mai mare atenție s-a acordat așa-numitelor „impurități“ (2; 4; 36). Împreună cu insulina propriu-zisă, din organele respective se extrag încă multe alte derivate proteice, bine cunoscute în prezent. Printr-o metodă de gel-filtrare cu Sephadex G-50, au fost izolate trei fracțiuni ale insulinei „convenționale“. Fracțiunea „a“, cu o greutate moleculară de peste 20 000, conține un mare număr de proteine din țesutul pancreatic exocrin și endocrin, care exercită un intens efect imunogenic. Fracțiunea „b“ include proinsulină, peptid C, compuși *proinsulin-like* și *insulin-like*, dimeri de insulină etc. care induc de asemenea reacții antigenice. În fracțiunea „c“ se află insulina de tip Sanger, împreună cu cîteva substanțe cum ar fi: arginil-insulină, insulino-etilester și monodezamidoinsulină (36). Din această fracțiune, prin tehnici de separare perfecționate, se pot obține preparate insulinice de înaltă puritate (cum ar fi cele denumite „Monocomponent“).

Printre substanțele aflate în flacoanele de insulină comercială au fost descoperite și unele de natură hormonală („contaminanți hormonali“): glucagon pancreatic, polipeptid pancreatic (P.P.), peptid vasoactiv intestinal (V.I.P.), somatostatin. La diabeticii tratați cu aceste insuline s-au descoperit anticorpi pentru hormonii respectivi, mai ales pentru polipeptidul pancreatic (4).

Anticorpii antiinsulinici, descriși inițial de Barson și Yalow, aparțin tuturor celor cinci clase majore de imunoglobuline. Cei mai importanți și mai persistenți sînt desigur cei din clasa IgG. Anticorpii din clasa IgM au fost decelați în perioadele precoce ale imunizării și au un caracter pasager, iar cei din clasa IgE pot fi corelați îndeosebi cu alergia la insulină (28; 31).

În general, anticorpii apar în interval de cîteva săptămîni pînă la cîteva luni de la începerea terapiei insulinice și ating nivelul maxim cam în cursul unui an de tratament neîntrerupt (32). În continuare, titrul lor rămîne relativ constant, dacă se folosește același tip de preparat insulinic. În unele cazuri, se observă o ușoară tendință spre scădere a titrului. Trecerea de la insuline convenționale la insuline purificate duce adeseori la o reducere notabilă a titrului de anticorpi.

Anticorpii pot avea constante de afinitate mai înalte sau mai joase, care par să corespundă unor determinante antigenice diferite din molecula insulinei (23).

Cînd anticorpii IgG leagă insulina, ei formează complexe imune. Legarea este reversibilă, astfel încît sînt prezenți în mediul respectiv atît reactanți liberi, cît și legați. Există un anumit echilibru de reacție. Folling (1976) descrie trei feluri de complexe imune: cu exces de anticorp (C I), intermediare (C II) și cu exces de antigen (C III). S-a observat experimental că tipul C II dispare mai rapid din sînge și are proprietatea de a lega fracțiunea C 1q a complementului. Tipurile C I și C III nu fixează complementul. În serurile recoltate de la diabetici insulinodependenți, s-au găsit tipurile C I și C III (12).

În afara anticorpilor induși de insulina exogenă, s-au semnalat și rare cazuri cu anticorpi antiinsulinici în afara oricărei imunizări prealabile cu insulină; aceștia au fost denumiți „autoanticorpi antiinsulinici“ (26; 29). Manifestarea clinică esențială corespunzătoare prezenței lor este hipoglicemia. Există posibilitatea unui transfer transplacentar al acestor autoanticorpi.

Aspecte clinice. Imunogenicitatea insulinei este implicată mai mult sau mai puțin într-o gamă largă de situații clinice.

Alergia la insulină se poate prezenta sub următoarele forme: 1. Reacții cutanate imediate, la locul de injectare în interval de cîteva minute, produse de reagine cutanate (anticorpi IgE). 2. Reacție cutanată întîrzată, care apare după cîteva ore, produsă de limfocite sensibilizate la locul de contact cu alergenul. 3. Reacție generalizată și fenomene alergice severe, mai rare. Frecvența acestor manifestări este de cca 10% din cazurile de terapie insulinică. Testele cutanate directe indică însă reacții pozitive pînă la 40—50% din cazuri (36). Pentru combatere se folosesc antihistaminice, hiposensibilizare și — mai ales — se trece de la insuline convenționale la insuline înalt purificate (2; 11; 33; 36).

Insulinorezistența este caracterizată printr-o rezistență a diferitelor țesuturi țintă la acțiunea insulinei exogene sau endogene (14). Sfera acestei noțiuni depășește cadrul diabetului zaharat. Pentru diabetici, se vorbește de insulinorezistență cînd necesarul insulinic trece de 200 unități pe zi (11; 26). Insulinorezistența de natură imunologică este datorată anticorpilor antiinsulinici și este destul de rară (probabil la mai puțin de 0,1% din diabeticii insulinodependenți). Poate să apară în cîteva săptămîni de la începutul terapiei sau în cîțiva ani. Ea poate avea un debut brusc sau, mai frecvent, gradat și se manifestă prin hiperglicemie imposibil de stăpînit. Circa 20—30% din bolnavi au și alergie insulinică concomitentă. Sînt prezenți anticorpi antiinsulinici în titru crescut sau de afinitate înaltă, care pot aparține și celorlalte clase de imunoglobuline în afară de IgG (36). Două măsuri terapeutice sînt esențiale pentru combaterea unei astfel de situații: corticoterapia (în doze descrescînde) și trecerea la preparate insulinice înalt purificate.

O eventualitate rară este reprezentată de existența anticorpilor antireceptori insulinici în cadrul unui sindrom care include: diabet cu insulinorezistență considerabilă, o dermatoză de tip *acanthosis nigricans* și alte anomalii de ordin imunologic (11; 14; 22). Se cunosc încă o serie de sindroame rare, înrudite cu acesta.

Se înțelege că, înainte de a fi luată în considerare complicația imunologică, trebuie eliminate alte cauze ale insulinorezistenței: cetoacidoza, infecțiile, secreția în exces a hormonilor de contrareglare, sarcina etc. Obezitatea, unele endocrinopatii, unele boli hepatice, postul prelungit implică de asemenea existența unei astfel de insulinorezistențe.

Lipodistrofia postinsulinică părea să ajungă, în urmă cu cîțiva ani, la o frecvență de aproape 25% din totalul celor tratați cu insulină (36). S-a avansat ipoteza că ar fi produsă tot prin intermediul unor fenomene imunologice declanșate de „impuritățile“ insulinelor convenționale. Trecerea la insuline înalt purificate se dovedește salutară în tratarea acestei complicații (2; 33; 36).

Se discută intens despre participarea posibilă a anticorpilor antiinsulinici și la alte aspecte ale bolii diabetice. Complicațiile cronice, în special microangiopatia, par să fie favorizate de aceștia (28; 31). Mecanismul poate fi pasiv, constînd într-o simplă depunere de imunoglobuline sau de complexe imune în membrana bazală; parțial, poate fi vorba de o reacție de tip III (Gell și Coombs) de hipersensibilitate complex-mediată (32). Anticorpii ar mai putea fi făcuți responsabili pentru anumite episoade hipoglicemice, induse de o desfacere bruscă a insulinei din fracțiunea legată cu anticorpi ș.a.

Insulinele înalt purificate. Cu ajutorul unor metode de mare acuratețe (cromatografie cu schimbători de ioni ș.a.) s-au reușit îndepărtarea majorității „impurităților“ din preparatele convenționale de insulină și obţinerea unor preparate cu un grad înalt de puritate (denumite „Single Component“, „Monocomponent“ etc.). Imunogenicitatea acestora este mult redusă, dar nu total absentă (27). Ele sînt indicate acolo unde anticorpii antiinsulinici au un rol patogen evident (alergie insulinică, insulinorezistenţă imunologică, lipodistrofie) sau unde nu este de dorit formarea lor în titruri mari (la copii şi tineri, în sarcină etc.). Pot contribui la un mai bun control metabolic şi la evitarea sau întîrzierea complicaţiilor.

Insulina umană a fost obţinută iniţial din pancreas de om, apoi pe cale sintetică. Nici una din proceduri nu putea fi de utilitate practică. Mai recent, s-au pus la punct metode de obţinere din surse bacteriene (prin tehnica „ADN recombinat“) şi din surse porcine (printr-o conversiune enzimatică) (16). Ce componentă imunogenă mai păstrează, eventual, asemenea preparate, rămîne să fie stabilit ulterior.

Autoimunitatea şi etiopatogenia diabetului zaharat. Numeroase fapte s-au adunat în ultimii ani, pe baza cărora s-a admis posibilitatea unei participări autoimune în etiopatogenia diabetului zaharat (mai precis a diabetului insulinodependent) (37).

Diabetul zaharat asociat cu boli autoimune. S-a observat de mulţi ani că diabetul zaharat insulinodependent se poate asocia cu alte boli endocrine, în care există autoimunitate organospecifică. Foarte sugestivă este în acest sens asocierea cu boala Addison (forma idiopatică sau autoimună); circa 15% din pacienţii cu această maladie au şi diabet insulinodependent. Dintre subiecţii cu tulburări tiroidiene autoimune (tiroidita Hashimoto şi altele), cca 7—10% au diabet. De asemenea, în cadrul anemiei Biermer, prevalenţa diabetului este în jur de 7% (17; 30). Pe de altă parte, în diabetul insulinodependent, diferite tulburări endocrine autoimune apar de 4—5 ori mai frecvent decît la populaţia generală. Studiile privind autoanticorpii antitiroidieni şi anticelule parietale gastrice la diabetici au arătat o prevalenţă mult crescută pentru tipul insulinodependent comparativ cu populaţia generală, dar nu şi pentru tipul insulinoindependent (1). S-a conturat chiar noţiunea unui sindrom de autoimunitate poliendocrină (7). Aceste observaţii au acreditat ideea că în diabetul zaharat insulinodependent au loc fenomene autoimune, ca şi în alte boli endocrine.

Insulita limfocitară. Termenul, propus încă din 1940 de von Meyenburg, a fost fundamentat de Gepts (15). S-a remarcat la o serie de diabetici insulinodependenţi nou depistaţi, în special la cei foarte tineri, că insulele Langerhans sînt infiltrate cu celule mononucleare, aspect neîntîlnit la nediabetici. După înfăţişarea lor la microscopia optică şi electronică, celulele respective par să fie limfocite mici. Plasmocite se văd rar. Pentru caracterizarea deplină a celulelor infiltrative va fi necesară folosirea unor *markeri* specifici diferitelor subpopulaţii limfocitare (7; 30). Pe de altă parte, recunoaşterea celulelor beta de către limfocitele invadante poate necesita existenţa unor receptori de înaltă specificitate pentru proteinele membranare ale celulelor beta.

Oricum, prezenţa unor infiltrate limfocitare în insule la debutul diabetului juvenil şi scăderea acestora paralel cu durata bolii sprijină părerea că un mecanism autoimun îşi face simţită acţiunea la declanşarea bolii.

Autoimunitatea mediată celular. Dovezi indirecte privind hipersensibilitatea întîrziată față de insule în diabet au fost furnizate inițial de studiile care au demonstrat inhibarea migrării leucocitare în prezența unei varietăți de antigene pancreatice (25). Fenomenul a fost constatat predominant la tineri diabetici insulinodependenți cu debut recent.

Un model de citotoxicitate limfocitară avînd ca țintă celulele beta umane ar fi ideal pentru confirmarea rolului direct al limfocitelor activate în patogenia diabetului de tip I. Maclaren și Huang au putut să demonstreze că celulele de insulinom uman sînt distruse într-un ritm accelerat de prezența limfocitelor de la copii diabetici, comparativ cu martorii (25). S-a mai arătat că limfocitele de diabetici inhibă eliberarea insulinei de către celulele insulare ale șobolanului *(in vitro)* (7). Tot cu limfocite de la diabetici insulinodependenți nou depistați s-a realizat și un transfer pasiv al bolii de la om la șoarece, dar fenomenul mai are încă nevoie de confirmări (6).

Alte observații: activitatea limfocitelor T („killer") pare crescută în diabetul de tip I; s-a găsit, pe de altă parte, o reducere a activității limfocitelor T supresoare în manifestările acute ale diabetului (7).

Lipsa unor metode de acuratețe crescută se resimte deocamdată în evaluarea exactă a rolului autoimunității mediate celular (1; 30).

Autoimunitatea mediată umoral. Detectarea unor anticorpi circulanți care reacționează cu celulele insulare umane a reprezentat un progres considerabil în studierea etiopatogeniei diabetului zaharat (1; 5; 7; 10; 17; 18; 19; 30; 37). În 1974, două grupuri de cercetători englezi (de la Edinburgh și de la Spitalul Middlesex din Londra) au descris, în mod independent, prezența unor autoanticorpi, care reacționează specific cu celulele insulare, în serurile de la bolnavi cu diabet și alte tulburări autoimune organospecifice (5; 17).

Aceștia sînt *anticorpi anticelule insulare (citoplasmatici)* sau ACI (cito). ACI (cito) reacționează cu citoplasma tuturor celulelor din insulele pancreatice: celulele care secretă insulină, cele care produc glucagon, somatostatin, polipeptid pancreatic; prin urmare, acești anticorpi par destul de nespecifici.

O atenție deosebită s-a acordat prevalenței și semnificației ACI (cito). Pe grupurile de control (subiecții normali sau bolnavi cu afecțiuni ne-autoimune) prevalența este între 0 și 2%. La rudele de gradul I ale diabeticilor insulinodependenți, ea este în jur de 4%. În schimb, cam 60—70% din bolnavii cu diabet insulinodependent au ACI (cito) la începutul bolii. Procentajul scade rapid și ajunge la numai 5% după 10—20 ani, persistența fiind mai mare la cei care au HLA—B 8 și la cei care au și alte tulburări autoimune (30). ACI (cito) pot fi considerați un bun indicator pentru probabilitatea ca un subiect cu diabet insulinoindependent sau numai cu toleranță la glucoză modificată, ori chiar normal, să evolueze spre alterare severă a celulelor beta și diabet insulinodependent; ei ar fi deci *marker*-ul stadiilor timpurii ale diabetului de tip I și prin aceasta ar avea o reală importanță prognostică și epidemiologică (19; 37).

Natura exactă a antigenelor din celulele beta, față de care iau naștere acești anticorpi, nu se cunoaște. De asemenea rămîne încă să fie precizat rolul patogenetic al anticorpilor în diabetul de tip I.

Separat de ACI (cito) au fost descriși *anticorpii anticelule insulare (de suprafață)* sau ACIS (13; 24), care ar putea provoca o lezare directă a celulelor beta. Deocamdată nu este încă precizat dacă ACIS reacționează cu toate celulele din insule sau numai cu celulele beta. Există o bună corelație între prezența ACI (cito) și ACIS. Ei sînt totuși anticorpi separați, cu specificități diferite și cu o prevalență diferită (1; 13).

Semnificație și implicații. Cu tot entuziasmul declanșat de descoperirile menționate, mulți autori sînt încă prudenți în interpretarea fenomenelor autoimune la diabetici. După Nerup, chiar dacă citotoxicitatea beta-celulară directă, mediată prin mecanisme autoimune, ar fi demonstrată la diabeticii insulinodependenți, o întrebare crucială rămîne încă nerezolvată: autoimunitatea *per se* produce distrugere beta-celulară sau este doar consecința unei lezări beta-celulare inițiale (modificări minore ale suprafeței celulare recunoscute de sistemul imun ca „not self“), cauzată de agenți externi, ca virusuri beta-citotropice sau substanțe chimice beta-toxice? (30).

La Congresul internațional de imunologia diabetului din 1984, mai mulți autori au formulat următoarea ipoteză: o infecție virală inițială produce o lezare parțială a celulelor insulare, care în condițiile unei predispoziții genetice preexistente realizează o inflamație cronică. Acest proces este pus în evidență prin prezența de anticorpi — în acest caz autoanticorpi împotriva celulelor insulare — și probabil și prin infiltrate celulare în insulele Langerhans (insulită). Diabetul se manifestă clinic cu deficit acut de insulină, cînd în această fază prediabetică peste 80% din insule au fost distruse. Corolarul practic al acestei ipoteze este că prin evidențierea factorilor de risc genetici împreună cu diagnosticul stării prediabetice pe baza anticorpilor anticelule insulare, persoanele în primejdie de a face diabet pot fi identificate înainte de apariția bolii clinice, cu posibilitatea unei intervenții preventive-curative la timp. Posibilitatea unor programe de depistare a bolii în stadiul timpuriu începe să fie luată în discuție. Cahill apreciază că diabetul insulinodependent este o tulburare eterogenă, dar în cele mai multe cazuri rezultă dintr-o distrugere beta-celulară autoimună, inițiată probabil viral (7). O schiță a acestui proces patogen este redată în tabelul III B.5. Nu trebuie să uităm nici un moment strînsa legătură dintre virusurile „diabetogene“, susceptibilitatea pe linie de HLA și autoimunitate.

O consecință importantă a recunoașterii rolului autoimunității o reprezintă noile clasificări ale diabetului (10; 17; 18), între care clasificarea adoptată și recomandată de O.M.S. (37). Pe baza unora din faptele menționate, se întrevăd posibilități de evaluare a „riscului diabetogen“ la unele categorii de subiecți și se deschid noi perspective de prevenire și terapie precoce a diabetului insulinodependent.

Alte aspecte. *Funcțiile imunologice în diabet.* Comparativ cu fenomenele discutate mai înainte, influența diabetului asupra competenței imune a organismului pare să fie de mai mică amploare. Este însă cunoscută de multă vreme predispoziția diabeticilor pentru infecții. S-au descris modificări ale proprietăților polinuclearelor (chemotactism, fagocitoză etc.), care justifică în oarecare măsură această tendință (17). Transformarea blastică a limfocitelor (cu PHA) pare să fie scăzută în condiții de dezechilibru metabolic. Se observă o serie de modificări citochimice ale

Tabelul III B.5

Model patogenetic pentru diabetul insulinodependent
(modificat după Cahill, 1981)

Inițiator (? virus)
↓
Perturbare antigenică
↓
Celule care prezintă antigenicitate
↓
Răspuns imun (reglat de genele complexului major de histocompatibilitate de pe cromozomul 6)
↓
Subgrupe de celule T
  Circuite supresoare
  Circuite „helper“
  Circuite de amplificare
↓
Celule efectoare
  Limfocite B → anticorpi
  Limfocite T („killer“)
↓
Citotoxicitate sau supresie beta-celulară
↓
Diabet

---

limfocitelor la diabetici (8). Subpopulațiile de limfocite circulante T și B par să fie totuși normale. Barg și colab. (1980) constată experimental o diminuare a răspunsului imun, care poate duce la scăderea generală a rezistenței organismului diabetic (3).

Principalele clase de imunoglobuline par să nu înregistreze modificări semnificative, deși s-a semnalat o tendință de creștere a nivelului IgA serice (9).

Complexele imune. Problema nu se reduce la complexele insulină-anticorpi antiinsulinici, care au fost menționate.

Complexele imune circulante au fost găsite semnificativ crescute la începutul diabetului insulinodependent, în paralel cu anticorpii anticelule insulare. S-a avansat ipoteza că unele dintre complexe sînt constituite din antigene insulare și anticorpi anticelule insulare și că acestea ar putea interveni în lezarea insulelor prin „armarea“ celulelor K (1; 20).

Pe de altă parte, s-a stabilit o corelație între complexele imune circulante și microangiopatie în ambele tipuri de diabet (21). Se consideră că aceste complexe, care nu conțin în mod obligatoriu insulină și anticorpi antiinsulinici, pot contribui la producerea complicațiilor vasculare cronice.

Modificările sistemului imun în diabetul de tip I au dus la edificarea în ultimii ani a două ipoteze privind categoria acestui tip de diabet:

— Prima ipoteză susține existența unei tulburări prin factori de mediu, ca de ex. virusuri sau toxine, care produce o lezare a celulelor beta, fie printr-o sensibilizare a limfocitelor anticorpoformatoare, fie mediată celular.

— A doua ipoteză presupun o activare condiționată genetic a limfocitelor ajutătoare și a macrofagelor, care are ca efect o reacție imună de tip IV contra celulelor beta; apare posibilă și o activare a reacțiilor mediată prin anticorpi. Ambele teorii se bazează pe numeroase argumente experimentale.

BIBLIOGRAFIE — Diabetul zaharat și imunitatea

1. **Andreani D., Di Mario U.** — Immunological features of type I diabetes, Medicographia, 1981, 3, 3, 4—5.
2. **Andreani D., Menzinger G., Di Mario U., Scarsella M., Javicoli M.** — Clinical use of monocomponent insulin preparations, XIVth Intern Congres Therap. Montpellier 1977, L'Expansion Scientifique Française Publisher, 1977.
3. **Barg M., Roth M., Ducey C., Arquilla E. R.** — Immunologic Functions in Diabetes, în: „Immunology of Diabetes“, W. J. Irvine (sub red.), Teviot Scientific Publications, Edinburgh, 1980.
4. **Bloom S. R., Barnes A. J., Adrian T. E., Polak J. M.** — Autoimmunity in diabetics inducted by hormonal contaminants of insulin, Lancet, 1979, 1, 14—17.
5. **Bottazzo G. F., Florin-Christensen A., Doniach D.** — Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine defficiencies, Lancet, 1974, 2, 1 279—1 283.
6. **Buschard K., Madsbad S., Rygaard J.** — Transmission of Diabetes from Man to Mouse, în: ibid. 3.
7. **Cahill G. F. Jr., McDevitt H. O.** — Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: The Initial Lesion, N. Engl. J. Medic., 1981, 304, 1 454—1 465.
8. **Cheța D., Cheța N., Mihalache N., Micu D., Ionescu-Tîrgoviște C., Mihăilescu E., Mincu I.** — Study of Some Lymphocyte Metabolic Parameters in Diabetes Mellitus, Rev. Roum. Med. — Méd. int., 1982, 20, 25—32.
9. **Cheța D., Mihăescu S., Mihalache N.** — Immunoglobulin A in Diabetics, Rev. Roum. Méd. — Méd. Int., 1982, 20, 15—17.
10. **Cudworth A. G., Bottazzo G. F., Doniach D.** — Genetic and Immunological Factors in Type I Diabetes, în: ibid 3.
11. **Foster D. W.** — Diabetes Mellitus — în: „Harrison's Principle of Internal Medicine“, 9th ed., K. J. Isselbacher, R. D. Adams, E. Brauneald, R. G. Petersdorf, J. D. Wilson (sub red.), McGraw-Hill, Kogakusha Ltd., Tokyo, 1980.
12. **Folling I.** — Insulin anti-insulin complexes, Acta Endocrinol. (Kbh.). 1976, suppl. 205, 199—207.
13. **Freedman Z. R., Steiner D. F., Irvine W. J., Lernmark A., Huen A. H. J., Rubenstein A. H.** — Cell Surface and Cytoplasmatic Islet-Cell Antibodies in Insulin Dependent Diabetes, în: ibid. 3.
14. **Freychet P.** — Données nouvelles dans le domaine de l'insulino-résistance, Sem. Hôp. Paris, 1977, 53, 1 421—424.
15. **Gepts W.** — Islet Cell Morphology in Type and Type II Diabetes, în: ibid. 3.
16. **Hansen B., Lernmark A., Nellsen J. H., Owerbach D., Weilinder B.** — New Apposches to Therapy and Diagnosis of Diabetes, Diabetologia, 1982, 22, 61—67.
17. **Irvine W. J.** — Immunology Aspects of Diabetes Mellitus: A Review (including the salient ponts of the NDDG report on the clasification of diabetes), în: ibid. 3.
18. **Irvine W. J.** — Update 1980, în: ibid. 3.
19. **Irvine W. J., Gray R. S., Steel J. M.** — Islet Cell Antibody as a Marker for Early Stage Type I Diabetes Mellitus, în: ibid. 3.
20. **Irvine W. J., Di Mario U., Guy K., Feek C. M., Gray R. S., Duncan J. L. P.** — Immune Complexes in Newly Diagnosed Insulin-Dependent (Type I) Diabetes, în: ibid. 3.
21. **Irvine W. J., Di Mario U., Guy K., Iavicoli M., Pozzilli P., Lumbroso B., Andreani D.** — Immune Complexes and Diabetic Microangiopathy: în: ibid. 3.
22. **Kahn C. R., Flier J. S., Muggeo M., Harrison L. C.** — Autoantibodies to the Insulin Receptor în Insulin Resistant Diabetics, în: ibid. 3.

23. **Kerp L., Kasemir H.** — High and low affinity insulin antibodies, Acta Endocrinol. (Kbh.), 1976, suppl. 205, 211—221.
24. **Lernmark A., Freedman Z. F., Kanatsuna T., Patzelt C., Rubenstein A. H., Steiner D. F.** — Islet Cell Surface Antibodies and Diabetes Mellitus, în: ibid. 3.
25. **Maclaren N., Huang S. W.** — Cell Mediated Immunity of Diabetes, în: ibid. 3.
26. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Edit. Medicală, București, 1977.
27. **Mincu I., Cheța D., Ionescu-Tîrgoviște C., Sântu E., Mirodon Z.** — Insulin Antibodies, Diabetologia, 1981, **21**, 75.
28. **Mincu I., Ionescu-Tîrgoviște C., Cheța D., Simionescu L., Mirodon Z., Vasilescu V., Bruckner I.** — Studiul anticorpilor la insulină în diferite forme de diabet zaharat, Medicina Internă (Buc.), 1979, **31**, 421—428.
29. **Nakagawa S., Suda N., Kudo M., Kawasaki M.** — A new type of hypoglycaemia in a newborn infant, Diabetology, 1973, **9**, 367—375.
30. **Nerup J., Lernmark A.** — Autoimmunity in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, Amer. J. Medic., 1981, **70**, 135—141.
31. **Ortved Andersen O.** — Clinical significance of antiinsulin-antibodies, Acta Endocrinol. (Kbh.), 1976, suppl. 205, 231—238.
32. **Ortved Andersen O.** — Insulin Antibodies and Late Diabetic Complications, în: ibid. 3.
33. **Schlichtkrull J.** — Insulin in perspective, IDF Bulletin, 1979, **24**, 7—10.
34. **Simionescu L.** — Radioimunoanaliza hormonilor, Edit. Medicală, București, 1982.
35. **Simionescu L., Oprescu M., Mirodon Z.** — RIA Measurement of Insulin Anti-Bodies in Human Sera Using the Polyethylenglycol Separation Technique, Rév. Roum. Méd. — Endocrinol., 1979, **17**, 191—195.
36. **Teuscher A.** — The Place of the „Monocomponent" Insulin in the Therapy of Diabetes mellitus, Schweiz. med. Wschr., 1975, **105**, 485—494.
37. * * * — WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus, Second Report, Technical Report Series 646, WHO, Geneva, 1980.

FACTORII DE MEDIU

FACTORI CARE SCAD REZERVA FUNCȚIONALĂ PANCREATICĂ PRINTR-O ACȚIUNE DIRECTĂ ASUPRA CELULELOR BETA

Bolile pancreasului. *Pancreatectomia* este cunoscută ca factor diabetogen încă de la experiențele din 1889 ale lui Mehring și Minkowski. În pancreatectomiile terapeutice trebuie scos 90—95% din pancreas pentru ca să apară un diabet care este de obicei insulinodependent, labil, greu controlabil, mai ales la cei cu pancreatectomie totală. Necesarul mediu de insulină nu depășește de obicei 50 U. insulină ordinară.

Pancreatitele acute chirurgicale pot să se găsească la originea diabetului. Hiperglicemie s-a întîlnit astfel în 11% din pancreatitele acute vindecate și în 35% dintre cele cu evoluție fatală (21). Hiperglicemia *à jeun* a fost găsită la 50% dintre bolnavi, iar OGTT este pozitiv în aproape 100% din cazuri. Aceste tulburări sînt însă tranzitorii și numai în 2% din cazuri rămîn cu caracter permanent (16). Uneori, diabetul apare la cîțiva ani după leziunea acută și după operație, mai ales la cei care n-au respectat nici un fel de regim alimentar.

Pancreatitele cronice, mai ales formele calcifiante, provoacă diabet în 20—40% din cazuri (8). Aproape 1/3 din aceste cazuri sînt insulinodependente, cu un necesar de insulină care nu depășește 30—40 U. insulină ordinară.

Bolile pancreatice prin agenți infecțioși. Pancreatite acute medicale pot apărea în cursul unei infecții acute generale bacteriene sau virale.

Infecțiile pot constitui în raport cu gravitatea lor:

— o cauză primară și directă a diabetului;

— o cauză secundară sau adjuvantă la un individ cu predispoziție ereditară sau cîștigată;

— un rol predispozant, putînd ușura apariția diabetului cu ocazia altor factori declanșanți, cum ar fi supraalimentația, hiperfuncția hipofizară sau procese inflamatorii repetate ale pancreasului.

Faptul că mult timp aceste procese morbide nu au fost luate în seamă se datorează pe de o parte evoluțiilor lente și tăcute fără simptomatologie proprie, iar pe de altă parte intervalului de timp destul de mare între infecție și declanșarea diabetului.

Infecțiile virale ca factor diabetogen. Încă din 1864, Stang a semnalat apariția diabetului după parotidita epidemică. În 1958, Melin și Ursing (20) strîng 14 cazuri din literatură și 4 cazuri proprii cu astfel de etiologie. Janbon (5) stabilește, în 1967, legătura dintre diabet și infecția urliană inaparentă. John (4) găsește că din 500 cazuri de diabet studiate, un procent de 33% (164 cazuri) prezentau antecedente infecțioase recente, dintre care 22% erau datorate oreionului. Mironescu și Nicolicescu (11) găsesc hiperglicemie la 11 cazuri (din 15) cu infecție urliană.

În 1920, Gundersen observă în Suedia creșterea diabetului zaharat după epidemii de oreion. El observă la 2—3 ani după astfel de epidemii vîrfuri ale mortalității prin diabet la tineri.

O legătură între diabet și hepatita epidemică a fost găsită de noi în 5% din cazuri.

Forrest (24) observă că după infecția cu virus rubeolic 20% dintre copiii mamelor care au avut infecția în perioada sarcinii prezintă hiperglicemie.

În 1968, Gamble (2) observă asocierea între infecția cu virus Coxsackie B_4 și diabetul zaharat. Baum (1) descrie apariția diabetului cam la 7 săptămîni în medie după infecția virală. Anticorpii găsiți în ser sînt pentru Coxsackie B_2, B_3, B_4. Yoon (22) a obținut un virus Coxsackie B_4 din țesutul pancreatic al unui copil cu meningoencefalită; pancreasul copilului prezenta insulită, iar virusul a produs leziuni insulare și diabet zaharat unui animal de experiență infectat. Apariția de pancreatite acute la bolnavii infectați cu virus Coxsackie B_5 este semnalată de Ursing (20). Taylor (19), studiind 114 pacienți cu diabet sever nou diagnosticat, găsește la 46% test de fixare a complementului pozitiv pentru anticorpii față de virusurile Coxsackie (în comparație cu 21% la normali). Gambe (2), reanalizînd debutul diabetului insulinodependent în Anglia, îl găsește mai frecvent toamna și iarna. La aceste cazuri s-au găsit creșteri de anticorpi față de virusul Coxsackie B_4.

Argumente experimentale pe animal în sprijinul ipotezei virale a diabetului au fost aduse în 1960 de Craighead (23) prin inocularea la șoareci a variantei M a virusului encefalomiocardic (EMC), variantă care se reproduce numai în insulele Langerhans. Virusul este inoculat subcutanat și după 18 zile apar tulburări metabolice: hiperglicemie persistentă, glicozurie, hiperfagie, hipoinsulinism. Animalele care mor prezintă insulele distorsionate, cu celulele beta degranulate. La șoarecii obezi genetic (ob/ob) și la cei deveniți obezi prin administrare de aurtioglucoză (agent cu acțiune hipotalamică), leziunile insulelor și hiperglicemia sînt mai puțin manifeste. De asemenea, la șoarecii tratați cu corticoizi, necroza celulelor beta este mai întinsă. Unele animale își revin după cîteva luni, cînd intervine regenerarea celulelor beta.

Notkins (12) a arătat că virusurile care produc experimental diabet îl pot produce și la om.

Se pare că există și o susceptibilitate genetică. Astfel, Craighead (23) studiind efectele virusurilor EMC la două rașe de șoareci și anume DBA/2 și C_3H găsește că virusul se înmulțește la ambele tipuri și anticorpii apar la fel. Dar pe cînd DBA/2 face diabet, tipul C_3H nu face diabet decît în mod cu totul excepțional. Motkins (12) confirmă acest lucru: din 19 sușe diferite de șoareci cercetați de el cu același virus EMC, numai 5 dintre ele au ajuns la diabet, 3 au dezvoltat o toleranță anormală, iar la 11 nu s-a observat nici o perturbare metabolică. S-ar putea ca acestea să fi fost rezistente la infecția virală.

Mecanismul prin care virusurile determină diabetul zaharat nu este bine cunoscut. După unii, este vorba de o invazie directă care ar distruge celula beta printr-un proces de necrozare, după alții este vorba de un proces autoimun.

Hemocromatoza se însoțește în 30—80% din cazuri de diabet, datorită hemosiderinei depuse în celulele beta.

Hepatopatiile cronice se însoțesc adesea de un diabet zaharat (5—17%). Ciroza poate fi diabetogenă. La început, se observă adesea un hiperinsulinism, care s-ar datora fie reducerii țesutului hepatic, fie răspunsului scăzut la insulină a musculaturii; ulterior, apare diabetul. Un rol important îl au aici și modificările metabolice ale glucocorticoizilor (14).

FACTORI CARE SCAD REZERVA FUNCȚIONALĂ PANCREATICĂ PRIN SUPRASOLICITAREA PRELUNGITĂ A CELULELOR BETA ȘI EPUIZAREA LOR PROGRESIVĂ

Alimentația joacă un rol deosebit în apariția diabetului prin intermediul obezității. Supraalimentația, indiferent de principiul alimentar folosit, se găsește la originea obezității și secundar a diabetului zaharat.

Totuși sînt observații, ca ale lui Kipnis (6), Merimée (7) și alții care confirmă că o alimentație bogată în glucide conduce treptat la obezitate, hiperplazie insulară și hiperinsulinism, pe cînd bogăția în grăsimi și sărăcia în glucide nu aduce nici o schimbare în greutatea individului. Ei consideră că glucidele stimulează specific eliberarea unui factor intestinal care transportă glucoza ducînd rapid la hiperinsulinism. Glucidele sînt factorii principali de hiperinsulinism în obezitate. Prevenirea hiperinsulinismului ar consta deci nu numai în reducerea calorică, ci și în aceea a procentajului de glucide.

Chiar la glucide, reacția hiperinsulinică este diferită: mai slabă la cereale și mai crescută la monozaharide și la zaharoză.

Obezitatea. Relațiile dintre diabetul zaharat și obezitate la om au fost descrise pe larg. Un subiect peste 50 de ani ajunge rar la diabet dacă nu este obez. Mai mult de 80% dintre diabeticii de maturitate au fost sau sînt obezi.

Ingestia de glucide pare să fie substratul specific capabil să provoace hiperplazia insulelor și, ca răspuns, hiperinsulinismul existent în obezitate. Acest efect nu se datorează nivelului glucozei arteriale. S-ar putea ca fibrele aferente neurogene stimulate de ingestia de glucoză să inițieze o stimulare hipotalamică a eliberării de insulină și să ducă la hiperplazia insulară. Hiperplazia precede insulinorezistența, iar hiperinsulinismul endogen este consecința acesteia. S-ar putea să existe și un alt factor intestinal sau umoral care să provoace răspunsul pancreatic. În orice caz, alterarea activității insulinei limitează utilizarea glucozei de către mușchi, care are ca efect stocarea ei sub formă de trigliceride în țesutul adipos și deci obezitate (8; 9).

Sarcina. În timpul gravidității, apar uneori modificări care permit depistarea precoce a unui eventual defect genetic al metabolismului glucidelor. Femeia sănătoasă fără predispoziție la diabet nu devine diabetică în cursul sarcinii.

Traumatismele psihice. Emoțiile puternice, tensiunea nervoasă permanentă, *stress*-ul prelungit sînt frecvent citate în declanșarea diabetului zaharat. Problema care se pune este dacă nu ar exista un teren ereditar pe care se grefează factorul cauzal *stress*-ant. Într-o lucrare recentă, Mincu și colab. au dovedit acțiunea *stress*-ului prelungit în apariția diabetului la șoarece (10).

Traumatismele sistemului nervos sînt de asemenea citate: șocul traumatic asociat la șocul psihic precipită apariția diabetului prin declanșarea hormonilor de contrareglare (8).

Diabetul secundar unor agenți farmacologici (diabetul iatrogen). Agenții farmacologici au fost împărțiți de Perlemutter, după modul de acțiune, în agenți diabetogeni pancreatici și agenți diabetogeni cu acțiune extrapancreatică (8).

Agenții diabetogeni cu acțiune pancreatică pot fi:
— agenți toxici ai celulelor beta (aloxan, streptozocin);
— agenți inhibitori ai biosintezei insulinice;
— agenți inhibitori ai secreției de insulină.

Agenții beta-citotoxici. Aloxanul și streptozocinul produc diabet prin distrugerea celulelor beta.

Streptozocinul, antimitotic izolat din *Streptomyces achromogenes*, este un N-nitrometilamid al glucozaminei. Acțiunea sa diabetogenă este cunoscută din anul 1963 și, ca și aloxanul, provoacă modificări trifazice ale glicemiei:

- Hiperglicemie imediată (prin glicogenoliză hepatică).
- Hipoglicemie prin eliberarea de insulină din celulele beta lezate.
- Hiperglicemie prin deficit insulinic.

Agenții inhibitori ai biosintezei de insulină acționează la nivelul nucleului celulei beta, a ribozomului și al acizilor nucleici în general, determinînd un diabet zaharat. Este vorba în primul rînd de antimitotice și imunodepresive.

Dintre antimitotice, menționăm alfa-asparaginaza, care antrenează scăderea în asparagină a țesuturilor, iar dintre imunodepresive Imuranul (azatioprin). Se pare că Imuranul duce la diabet numai prin asociere cu alţi agenţi hiperglicemianţi (prednison, tiazide).

Agenţii inhibitori ai secreţiei de insulină (catecolamine, beta-blocante, salidiuretice, difenilhidantoină etc.). Ei acţionează la diversele niveluri, care participă la secreţia de insulină (sistemul nervos autonom, sistemul microtubular şi microfilamentos etc.).

Beta-blocantele scad secreţia de insulină nu numai prin efect beta-adrenolitic, ci şi prin exacerbarea efectelor alfa-adrenergice ale tonusului simpatic care tinde să frîneze secreţia de insulină. Astfel explică Podolski (17) apariţia unei come hiperosmolare la un bolnav tratat cu propanolol în doze mari (240 mg/zi).

Diazoxidul, derivat benzotiadiazinic cu o structură asemănătoare clorotiazidei, este un antihipertensiv fără efect diuretic, care provoacă retenţie sodată. Acţiunea sa hiperglicemiantă s-ar datora sumării mai multor fenomene: eliberarea de catecolamine, acţiunea pe sistemul glicolitic, acţiunea la nivelul membranei celulare (inhibează efectul insulinotrop al glucozei).

— Salidiureticele tiazidice (clorotiazida, benzotiazida, triclormetiazida, hidroclorotiazida, dihidrofluometiazida, politiazida) pot duce la apariţia diabetului zaharat. Un efect asemănător a fost observat şi la unele diuretice netiazidice (clortalidon, furosemid, cloxolon, acid etacrinic). Din contră, diureticele care reţin potasiul, cum sînt antialdosteronicele (spironolactonele, canrenona) pseudoantialdosteronele (triamteren, amilorid etc.) nu provoacă hiperglicemie (3).

Mecanismul prin care salidiureticele provoacă diabetul ar fi diminuarea insulinosecreţiei, consecinţă a kaliopeniei (concomitent apar scăderea utilizării glucozei periferice, creşterea glicogenolizei şi diminuarea glicogenogenezei). Diureticul s-a observat că scade acţiunea fosfodiesterazei şi stimulează acţiunea adenilciclazei prin catecolamine (fapt care duce la creşterea AMPc) (8).

Difenilhidantoina, agent antiepileptic şi antiaritmic duce la hiperglicemie prin diminuarea secreţiei de insulină (scade efectul stimulativ al glucozei şi inhibă migrarea granulelor de insulină).

Agenţi diabetogeni cu acţiune extrapancreatică. *Glucocorticoizii şi ACTH* se întovărăşesc iniţial de un răspuns insulinosecretor crescut. Epuizarea pancreatică apare după un tratament prelungit. Această formă de diabet — numită de Ingle diabet steroid — se datorează insulinorezistenţei periferice şi unor modificări metabolice suferite de glucocorticoizi la nivelul celulei hepatice.

Estroprogestativele administrate sub formă de pilule anticoncepţionale pot să provoace o intoleranţă la HC şi chiar diabet zaharat. Progestativele folosite aparţin la două grupe:

— derivaţi de 17-hidroxiprogesteron;

— derivaţi de nortestosteron.

Acţiunea lor diabetogenă se datoreşte creşterii gluconeogenezei hepatice prin intermediul acţiunii „permisive“ a estrogenilor pe cortizol, precum şi creşterii STH al cărui efect antiinsulinic este cunoscut. Cercetări recente ale lui Pirro şi colab. (15) demonstrează că anticoncepţionalele afectează și receptorii insulinici atît prin reducerea numărului lor, cît și prin scăderea afinității pentru insulină.

STH duce la o scădere a coeficientului de asimilare periferică a glucozei în primele zile de tratament.

Tiroxina are atît efecte pancreatice, cît și extrapancreatice. Scade conținutul în insulină, ca și capacitatea secretorie a pancreasului.

Alte medicamente diabetogene de amintit sînt: Pentamidina (agent tripanocid) clorpromazina, halotanul, metaboliții ciclamatului, heparina, clofibratul, aminofilina etc.

BIBLIOGRAFIE — Factorii de mediu

1. **Baum I.** — Virus-induced diabetes mellitus, Brit. Med. J., 1974, 7, 172.
2. **Gamble Q., Coleman T., Taylor W.** — Epidemiological and experimental studies in relation to Coxsakie viruses as an etiological factor in diabetes, Excerpta Med., Amsterdam, 1974, 321.
3. **Hazard I., Perlemuter I.** — Diabète, 1974, 22, 3, 125.
4. **John I.** — The infection in diabetes, J. Pediatrics, 1949, 35, 723.
5. **Janbon M., Brunnel D., Bertrand A.** — Les diabètes postparotidite épidémique, Pédiatrie, 1967, 22, 395.
6. **Kipns M.** — The high carbohydrates regimen in obesitas, Acta diabetologica (suppl. I), 1970, 314.
7. **Merimée T., Lackwood H., Prout E.** — The carbohydrates and the obesity, Bull. Hopkins Hosp., 1965, **116**, 191.
8. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, București, 1977.
9. **Mincu I., Hâncu N.** — Boli de metabolism și nutriție în practica medicală, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
10. **Mincu I., Trandaburu S.** — Diabetul zaharat experimental, Com. Congres, Ierusalim, sept. 1982.
11. **Mironescu T., Nicolescu M.** — Les diabètes post parotidite épidémique, Bull. Acad. Méd. (Paris), 1929, **101**, 647.
12. **Notkins A.** — The causes of diabetes, Sci. Am., 1979, **241**, 62.
13. **Perlemuter L.** — Oestrogènes et métabolisme des HC, Probl. Ptr. Endocr., 1974, **2**, 87.
14. **Pfeiffer S.** — Handbook of Diabetes Mellitus, Lehmanns Verlag, München, 1971.
15. **Pirro R., Forte F., Bertoli A., Greco A.** — Changes in insulin receptors during oral contraception, J. Cl. Endocr. and Met., 1981, 1, 52.
16. **Pyke A.** — The genetics of diabetes, Springer Verlag, 1976.
17. **Podolsky S., Pattavin G.** — Metabolic abnormalities (hyperosmolar coma) with the betablocants, Metabolism, 1973, **22**, 685.
18. **Skyller J., Cahill J.** — Diabetes Mellitus, York medical Books, 1981.
19. **Taylor W., Gamble R.** — Seasonal incidence of diabetes mellitus, Acta diabet, 1970 (suppl. 1), 397.
20. **Ursing B.** — Acute pancreatitis in Coxsackie B infections, Brit. Med. J., 1973, 3, 524.
21. **Williams R. H.** — The pancreas, în: „Textbook of Endocrinology“, ed. a V-a, W. B. Saunders, Philadelphia, 1974.
22. **Yoon W., Onodera T.** — Virus induced diabetes mellitus, Diabetes, 1978, **27**, 778.
23. **Crighead J.** — Viral diabetes in Man and Experimental Animals, Am. J. Med., 1981, 29, 127.
24. **Forrest M., Menser A.** — High frequency of D-M in young adults with congenital rubella syndrome, Lancet, 1971, 2, 332.

CLASIFICAREA DIABETULUI ZAHARAT

În clasificarea diabetului zaharat, s-au adoptat diverse criterii: clinice, fiziopatologice, etiopatogenetice, tipul secreției de insulină etc. Redăm în tabelul III B.6. una dintre clasificările puse în discuție.

Tabelul III B.6

Clasificarea diabetului zaharat

A. *Criterii etiopatogenetice*

- I. Diabet zaharat primar
  - 1. familial
    - — Prediabet
    - — Diabet zaharat latent
    - — Diabet zaharat chimic
    - — Diabet zaharat clinic manifest
  - 2. nefamilial (cîștigat)
- II. Diabet zaharat secundar
  - 1. Pancreatic
  - 2. Endocrin
  - 3. *Stress* acut sau cronic
  - 4. Para- sau postterapeutic
  - 5. Alte cauze
- III. Forme speciale de diabet
  - 1. Diabet lipoatrofic
  - 2. Diabet renal

B. *Criterii clinice* (valabile numai pentru diabetul zaharat clinic manifest)

- I. Tipul clinic
  - 1. Diabet zaharat de tip juvenil
  - 2. Diabet zaharat de tip adult
- II. Criteriul terapeutic
  - 1. Diabet zaharat insulinodependent
    - — Compensat Diabet zaharat insulinorezistent
    - — Decompensat Diabet zaharat instabil
  - 2. Diabet zaharat insulinoindependent
    - — Decompensat Diabet zaharat instabil
    - — Compensat
- III. Criteriul vîrstei bolnavului la debutul diabetului zaharat
  - 1. Diabet zaharat juvenil (debut pînă la 20 de ani)
  - 2. Diabet zaharat al adultului tînăr (debut 21—40 de ani)
  - 3. Diabet zaharat al maturului (41—65 ani)
  - 4. Diabet zaharat al vîrstnicului (după 65 de ani)

Lipsa unei definiții unitare a diabetului, a unor criterii clare și precise de clasificare și diagnostic a generat frecvente erori și controverse. Clasificarea O.M.S. din 1965 este depășită și nici alte clasificări cunoscute nu mai corespund în întregime cu datele noilor achiziții în acest domeniu. Sub egida Institutului Național din Bethesda — S.U.A. (National

Diabetes Data Group) s-a adoptat o nouă formă de clasificare a diabetului (publicată în decembrie 1979); acest punct de vedere a fost însușit și de Comitetul de experți O.M.S. în 1979 și publicat în 1980.

Această nouă clasificare are drept scop:

— să servească drept bază uniformă în clinică și în cercetarea diabetologică;

— să constituie un cadru adecvat pentru interpretarea datelor epidemiologice;

— să ajute clinicianul în prevenirea și tratarea diabetului zaharat.

Terminologia și clasificarea propusă a trebuit să îndeplinească următoarele condiții:

— un bolnav dat să poată fi încadrat într-o singură clasă, deși în timp este posibil ca boala lui să-și modifice caracterele și deci să fie necesară reclasificarea sa;

— să se bazeze pe parametri clinici simpli, descriptivi, rapid de obținut, cu semnificație biologică clară;

— fiecare clasă să fie omogenă din punct de vedere etiopatogenic;

— terminologia să fie precisă și bine definită, astfel încît să descrie expresia fenotipică a anomaliei cît se poate de corect;

— clasificarea să fie adaptată și capabilă să cuprindă noile achiziții în domeniul diabetologiei avînd în vedere că diabetul zaharat este: „un grup de anomalii eterogene din punct de vedere clinic și genetic — care au drept caracteristică comună intoleranța la glucoză“.

Criterii de clasificare a diabetului zaharat

*Diabet zaharat la adulți**

Oricare din acestea pot indica diagnosticul:

a) triada simptomatologică clasică + hiperglicemie;

b) Glicemia *à jeun* mare, repetat:
sînge venos mai mare sau egal 120 mg% (6,7 mmol/l);
plasmă venoasă ⩾ 140 mg% (7,8 mmol/l);
sînge capilar ⩾ 120 mg% (6,7 mmol/l)
în aceste condiții TTGO nu mai este necesar.

c) TTGO (repetat). Atît eșantionul din a doua oră cît și oricare alte eșantioane dintre administrarea glucozei și ora a doua trebuie să îndeplinească următoarele criterii:

— plasmă venoasă ⩾ 200 mg% (11,1 mmol/l);

— sînge venos ⩾ 180 mg% (10 mmol/l);

— sînge capilar ⩾ 200 mg% (11,1 mmol/l).

Alterarea toleranței la glucoză (IGT)

Sînt necesare trei criterii:

a) glicemia *à jeun* sub valoarea celei considerate diabetice;

b) glicemia la două ore de la administrarea a 75 g glucoză să aibă valoarea între cea normală și diabetică;

c) valorile glicemiei la o jumătate de oră, o oră și o oră și jumătate de la administrarea glucozei să fie neechivoc crescute.

---

* Aceste criterii nu se aplică la femei în perioada de gestație (Adaptat după „National Diabetes Data Group“ Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance, *Diabetes*, 1979, 28, 1 049).

Tabelul III B.7

Clasificarea diabetului zaharat şi altor categorii de intoleranţă la glucoză*

Clasificarea propusă de „National Diabetes Data Group" în 1979 şi adoptată de Grupul Experţi O.M.S. în 1980	Terminologia folosită în vechile clasificări	Factori asociaţi	Particularităţi
1	2	3	4
Clase clinice I. Diabet zaharat A. Diabet zaharat tip I (insulinodependent) (IDDM)	Diabet juvenil, JOD, Diabet cetozic	Antigene HLA particulare, răspuns imun anormal cu reacţii autoimune. Factori genetici +factori de mediu	În majoritatea cazurilor debutează în copilărie sau tinereţe, dar poate apare la orice vîrstă. Insulinopenie. Anticorpi anticelule insulare
B. Diabet zaharat tip II (insulinoindependent) (NIDDM)	Diabet zaharat de maturitate, MOD, Diabet zaharat necetozic	Factori genetici puternic implicaţi +factori de mediu (obezitatea fiind cel mai important)	Debut frecvent după 10 ani. Insulinoindependent; poate necesita insulină în condiţii speciale. Insulinemie normală sau chiar crescută asociată cu rezistenţă la insulină
C. Alte tipuri, incluzînd D.Z. asociat cu anumite condiţii şi sindroame 1. Pancreatopatii 2. Hormonale 3. Induse chimic sau medicamentoase 4. Anomalii ale receptorilor insulinici 5. Unele sindroame genetice 6. Alte tipuri	Diabet secundar	Cei menţionaţi în clasificare (vezi şi tabelul III B.8)	
II. Toleranţa imperfectă la glucoză („Impaired glucose tolerance") (IGT) 1. IGT non-obeză 2. IGT obeză 3. IGT asociată cu	D.Z. asimptomatic D.Z. chimic D.Z. subclinic D.Z. la limită D.Z. latent		IGT poate reprezenta un stadiu în dezvoltarea NIDDM sau IDDM, deşi nu este obligatoriu. Subiecţii pot

---

* Adaptat după „Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance". National Diabetes Data Group, *Diabetes*, 1979, *28*, 1 039—1 057.

Tabelul III B.7 (continuare)

1	2	3	4
anumite condiții sau sindroame a) Pancreatopatii b) Discrinii c) Induse chimic sau prin droguri d) Anomalii ale receptorilor insulinici e) Anumite sindroame genetice (vezi și tabelul III B.8)			prezenta o prevalență crescută a arteriopatiilor coronariene și periferice. Nu se observă complicații renale sau retiniene
III. Diabet gestațional (GDM)			Această entitate este legată exclusiv de perioada sarcinii
Clase cu risc statistic crescut			
I. Anomalie anterioară a toleranței la glucoză	Diabet latent Prediabet		Actualmente TTGO normal, dar au avut anterior demonstrată o hiperglicemie sau o intoleranță la glucoză spontană sau legată de o anumită situație (diabet gestațional, obezitate, *stress*, accidente cardiovasculare etc.)
II. Anomalie potențială a toleranței la glucoză	Prediabet Diabet potențial		Sînt incluse persoane ce nu au avut niciodată o toleranță anormală la glucoză, dar care au un substanțial risc de a face D.Z. (cu anticorpi anticelule insulare, gemeni monozigoți ai unui D.Z.). Copiii unui IDDM, mai ales cei cu haplotip HLA identic, macrozomie fetală, membrii unor grupuri etnice rasiale cu risc mare.

Tabelul III B.8

Condiţii şi sindroame asociate cu D.Z. şi intoleranţă la glucoză

1. Pancreatopatii
   - a) neonatale: — absenţa congenitală a insulelor
     — diabet tranzitoriu la nou-născuţi prin imaturitate funcţională a insulelor
   - b) prima copilărie: — cîştigate = traumatice, infecţii, toxice, neoplazii
     — congenitale = fibroză chistică, pancreatită ereditară recidivantă, hematocromatoză
2. Hormonale
   - a) hipoinsulinemie
     - — hiperactivitate endocrină: catecolamine, feocromocitom, somatostatinom, aldosteronom
     - — hipoactivitate endocrină: hipoparatiroidism-hipocalcemie, deficienţă izolată a GH tip I, hipopituitarism, sindrom Laron, leziuni hipotalamice
   - b) hiperinsulinemie cu rezistenţă la insulină
     - — hiperactivitate endocrină: exces de glucocorticoizi, progestative şi estrogeni, GH (acromegalie), glucagon
     - — hipoactivitate endocrină: tip II de deficienţă a GH
3. Droguri şi agenţi chimici
   - a) diuretice +antihipertensive: clortalidonă
     clonidină
     diazoxid
     furosemid
     tiazide
     bumetamidă
     clopamidă, Clorexolon, acid etacrinic (Edecrin)
   - b) agenţi activi hormonal: adrenocorticotropină
     glucagon
     glucocorticoizi
     contraceptive orale
     somatotropină
     hormoni tiroidieni (doze toxice)
     calcitonină
     medroxiprogesteron
     prolactină
   - c) agenţi psihoactivi: Chloprothixene
     Haloperidol
     litium carbonat
     fenotiazină
     antidepresive triciclice
     amitriptilină
     dezipramin
     doxepin
     imipramină
     nortriptilină
     marijuana
   - d) catecolamine şi alţi agenţi activi neurologic: difenilhidantoină
     epinefrină
     izoproterenol
     levodopa
     norepinefrină
     propanolol
   - e) agenţi analgezici, antipiretici şi antiinflamatori: indocid (Indometacin)
     acetaminofen
     aspirină (cantităţi mari)
     morfină

Tabelul III B.8 (continuare)

f) agenţi antineoplazici: aloxan
L-asparaginază
streptozotocin
ciclofosfamidă

g) altele: izoniazidă
acid nicotinic
cimetidină
etanol
heparină
acid nalidixic

4. Anomalii ale receptorilor insulinici
   - a) defect de receptor insulinic în lipodistrofia congenitală
   - b) anticorpi antireceptori insulinici asociaţi cu dezordini imunologice
5. Sindroame genetice
   - a) erori înnăscute de metabolism
     - glicogenoze
     - porfirie acută intermitentă
     - hiperlipidemie
     - hipergliceroIemie
   - b) sindroame de rezistenţă la insulină
     - ataxie telangiectazie
     - distrofie miotonică
     - sindrom Mendenhall
     - sindroame lipoatrofice
   - c) dezordini ereditare neuromusculare
     - atrofia optică — diabet zaharat
     - diabet insipid — surditate
     - distrofii musculare
     - miopatie proximală cu debut tardiv
     - coreea Huntington
     - boala Machado
     - sindromul Herman
     - sindromul Alström
     - sindromul Laurence-Moon-Biedl
   - d) sindromul progeroid
     - sindromul Cockayne
     - sindromul Werner
   - e) sindroamele intoleranţei la glucoză secundar obezităţii
     - sindromul Prader-Willy
     - achondroplazia
   - f) altele
     - hipertensiunea oculară indusă steroidic
     - displazia epifizeală şi diabet cu debut infantil
   - g) perturbări citogenetice
     - sindromul Down
     - sindromul Turner
     - sindromul Klinefelter

— *valori à jeun:*
— plasmă venoasă <140 mg/dl (7,8 mmol/l);
— sînge venos <120 mg/dl (6,7 mmol/l);
— sînge capilar <120 mg/dl;
— la o jumătate de oră, o oră sau o oră şi jumătate:
— plasmă venoasă ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l);
— sînge total ≥ 180 mg/dl (10 mmol/l);
— sînge capilar ≥ 200 mg/dl;
— la a doua oră:
— plasma venoasă între 140—200 mg/dl (7,8—11,1 mmol/l);

- sînge venos între 120—180 mg/dl (6,7—10,0 mmol/l);
- sînge capilar între 140—200 mg/dl (7,8—11,1 mmol/l).

Glicemii normale la adulți

- valori *à jeun:*
  - plasmă venoasă<115 mg/dl;
  - sînge venos<100 mg/dl;
  - sînge capilar<110 mg/dl.
- la două ore după ingestia a 75 g glucoză:
  - plasmă venoasă<140 mg/dl;
  - sînge venos<120 mg/dl;
  - sînge capilar<140 mg/dl.
- valorile TTGO la o jumătate de oră, o oră, o oră jumătate:
  - plasmă venoasă<200 mg/dl;
  - sînge venos<180 mg/dl;
  - sînge capilar<200 mg/dl.

Diabet zaharat la copii

a) simptome clasice+scădere în greutate+glicemie peste 200 mg/dl;

b) la subiecții asimptomatici: glicemia *à jeun* crescută+glicemie mare la TTGO repetat*.

Valori *à jeun:*

- plasmă venoasă≥140 mg/dl;
- sînge venos≥120 mg/dl;
- sînge capilar≥120 mg/dl.

Valori la două ore a TTGO:

- plasmă venoasă≥200 mg/dl;
- sînge venos≥180 mg/dl;
- sînge capilar≥200 mg/dl.

Intoleranță la glucoză la copii

Două criterii obligatorii:

- glicemia *à jeun:*
  - plasmă venoasă<140 mg/dl;
  - sînge venos<120 mg/dl;
  - sînge capilar<120 mg/dl.
- valori la două ore a TTGO:
  - plasmă venoasă≥140 mg/dl;
  - sînge venos≥120 mg/dl;
  - sînge capilar≥120 mg/dl.

Glicemii normale la copii

- glicemia *à jeun:*
  - plasmă venoasă<130 mg/dl (7,2 mmol/l);
  - sînge venos<115 mg/dl (6,4 mmol/l);
  - sînge capilar<115 mg/dl.
- la două ore:
  - plasmă venoasă<140 mg/dl;
  - sînge venos<120 mg/dl;
  - sînge capilar<120 mg/dl.

---

* TTGO la copii se efectuează administrînd 1,75 g glucoză/kgcorp greutate ideală fără a depăși 75 g glucoză.

Diabetul gestațional

— două sau mai multe din următoarele valori după ingerarea a 100 g glucoză trebuie atinse sau depășite:

	plasmă venoasă	*sînge venos*	*sînge capilar*
à jeun	105 mg/dl	90 mg/dl	90 mg/dl
o oră	190 „	170 „	170 „
două ore	165 „	145 „	145 „
3 ore	145 „	125 „	125 „

Sînt valabile determinările efectuate prin una din metodele: cu glucozooxidază, hexokinază, ortotoluidină, Somogyi-Nelson, Auto Analyzer cu ferricianidă, Auto-Analyzer cu neocuproină.

PERTURBĂRI ALE METABOLISMULUI INTERMEDIAR ÎN DIABETUL ZAHARAT

INSULINA ȘI METABOLISMUL GLUCIDIC

Insulina acționează în metabolismul glucidic la nivelul ficatului, unde crește sinteza de glicogen și diminuă glicogenoliza, la nivelul mușchiului, unde glucoza este transformată în energie sau depusă sub formă de glicogen și la nivelul țesutului adipos, în care glucoza este transformată în acizi grași și depusă sub formă de trigliceride de rezervă (20).

Acțiunea la nivelul ficatului. Ficatul joacă un rol important în sinteza și metabolismul glicogenului, lipidelor și proteinelor, procese influențate de insulină.

Spre deosebire de mușchi și de țesutul adipos, unde un element specific de transport catalizat de insulină intervine ca un cărăuș, celulele hepatice sînt permeabile la glucoză. Reacția inițială intracelulară constă în fosforilarea glucozei și formarea de glucozo-6-fosfat, catalizată fiind de hexokinază și glucokinază.

După Weber, enzimele hepatice incluse în metabolismul glucidic se grupează în 3 clase, fiecare grupare fiind produsă într-o unitate genică separată (19):

— Enzime-cheie ale glicolizei: glucokinaza, hexokinaza, fosfofructokinaza, piruvatkinaza.

— Enzime-cheie ale gluconeogenezei: piruvatcarboxilaza, fosfoenolpiruvatcarboxikinaza, fructozo-1-6-difosfataza, glucozo-6-fosfataza (enzime care acționează într-o singură direcție).

— Enzime bifuncționale: fosfohexoizomeraza, aldolaza, lacticodehidrogenaza și alte enzime responsabile de reacțiile reversibile dintre glucoză și lactat; sînt enzime în exces și nu au o rată limitată.

Weber consideră insulina ca un inductor pentru sinteza de glicogen, cele 3 enzime-cheie ale glicolizei și enzimele-cheie ale biosintezei de acizi grași.

Prin aceste acțiuni ale insulinei, cresc prompt utilizarea glucozei și glicogeneza, scade glicoliza și crește lipogeneza. De asemenea, insulina inhibă enzimele-cheie ale gluconeogenezei, dar nu are nici o acțiune asupra enzimelor bifuncționale (6).

În diabet, sînt diminuate la nivelul ficatului 4 enzime: glucokinaza, glicogensintetaza, glucozo-6-fosfatdehidrogenaza și 6-fosfogluconatdehidrogenaza (6).

Glucokinaza are o slabă afinitate pentru glucoză, care crește însă în prezența insulinei. Hexokinaza are o mare afinitate pentru glucoză și nu este afectată de prezența sau absența insulinei.

Ambele enzime sînt solubile și necesită ATP-Mg ca donor de „fosforil“ și producător de 6-fosfat, ca produs primar; sînt moderat sensibile la inhibiția ADP-Mg (22).

Tabelul III B.9

Acțiunea insulinei la nivelul ficatului
(după Williams, 1974)

Crește	Scade
Fosforilarea glucozei	Glicogenoliza
Glicogeneza	Lipoliza
Glicoliza	Gluconeogeneza
Șuntul pentozofosfat	Proteoliza
Proteogeneza	Oxidarea acizilor grași
Lipogeneza	Cetogeneza
ATP	Ureogeneza
ADN	Utilizarea alaninei și altor substanțe
ARN	cAMP
Utilizarea Mg^{2+}, K^{+}	Activitatea proteinkinazei

A. Enzime a căror activitate crește: glucokinaza, glucogensintetaza, enzimele glicolitice (fosfofructokinaza și piruvatkinaza). Enzimele ciclului TCA (piruvatdehidrogenaza, citratsintetaza, enzimele lipogenice, enzimele proteogenice, ADN-polimeraza, ARN-polimeraza).

B. Enzime a căror activitate scade: glicogenfosforilaza, glucozo-6-fosfataza, enzimele gluconeogenetice (piruvatcarboxilaza, fosfoenolpiruvatcarboxikinaza, fructozo-1-6-difosfataza), enzimele oxidante ale acizilor grași, enzimele cetogenezei.

Glucokinaza este mult scăzută în diabet și în stare de post, ea crește la cîteva ore după administrarea insulinei.

Glicogensintetaza intervine în sinteza glicogenului, pornind de la UDPG. Steiner (cit. de 14) a observat diminuarea acestei enzime în ficatul de șobolan cu diabet zaharat. Insulina stimulează refacerea enzimei în cîteva ore.

Glucozo-6-fosfatdehidrogenaza și 6-fosfogluconatdehidrogenaza sînt de asemenea scăzute în ficatul șobolanului diabetic. Insulina crește activitatea acestor enzime. Crește concomitent și șuntul hexozomonofosfat, care duce la producerea de NADP utilizat în sinteza lipidelor.

În fig. III.B.6. sînt reprezentate căile metabolice din metabolismul glucozei și respectiv căile enzimelor direcționale de control. Treptele ireversibile controlate de către două enzime cu activitate opusă sînt: a) fosforilarea și defosforilarea glucozei catalizate de glucokinază și, respectiv, glucozo-6-fosfatază; 2) fosforilarea fructozo-6-fosfatului, spre a forma fructozo-6-difosfat, și defosforilarea pentru a forma fructozo-6-fosfat, catalizate de fosfofructokinaza și fructozo-1-6-difosfatază; 3) defosforilarea fosfoenolpiruvatului și fosforilarea piruvatului în fosfoenolpiruvat. Această reacție este un complex în care există întîi carboxilarea piruvatului la oxalacetat, direct (piruvatcarboxilaza) sau indirect „via malat" (malatenzima). Oxalacetatul este după aceea decarboxilat și fosforilat în prezența fosfoenolpiruvatcarboxikinazei, reacție care conduce la fosfoenolpiruvat (14).

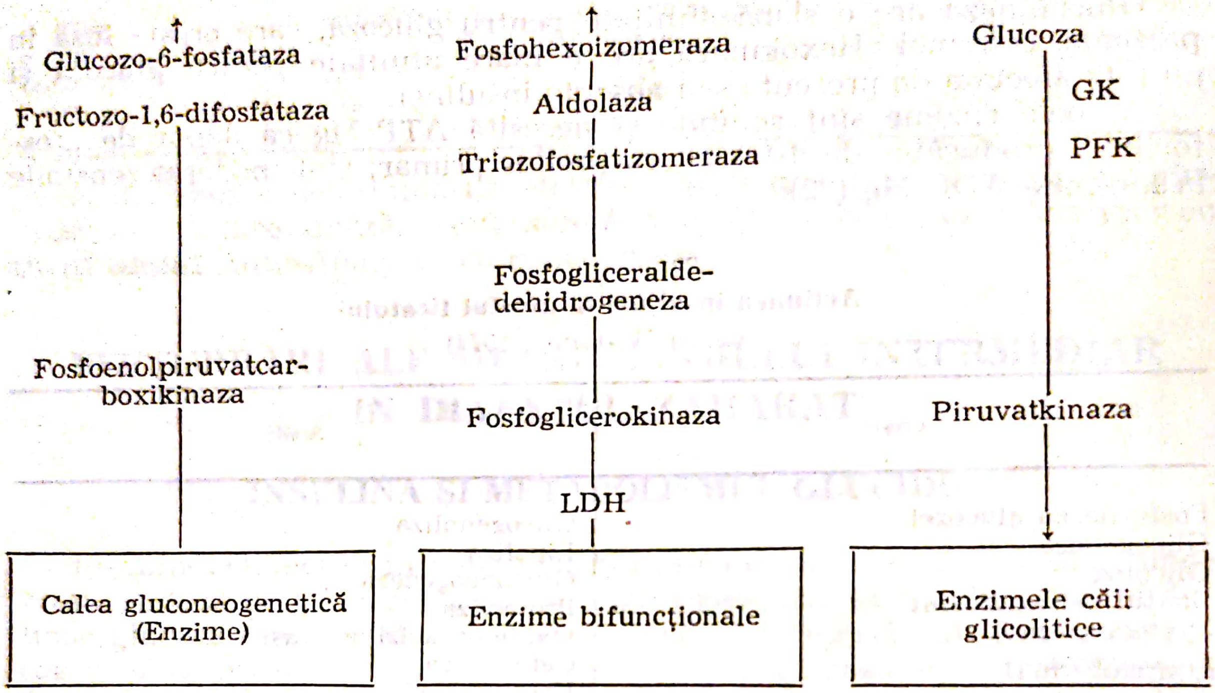

Glucozo-6-fosfataza
Fructozo-1,6-difosfataza
Fosfoenolpiruvatcarboxikinaza
Fosfohexoizomeraza
Aldolaza
Triozofosfatizomeraza
Fosfogliceraldehidrogeneza
Fosfoglicerokinaza
LDH
Glucoza
GK
PFK
Piruvatkinaza
Calea gluconeogenetică (Enzime)
Enzime bifuncționale
Enzimele căii glicolitice

Fig. III B.6 — Enzimele hepatice în diabet.

Activitatea enzimelor glicolitice crește în prezența glucozei exogene, în timp ce aceea a enzimelor gluconeogenetice crește la animalele înfometate, în diabet sau sub influența glucocorticoizilor sau glucagonului (12).

În diabet, există și o scădere a activității alfa-dehidrogenazei și malat-dehidrogenazei.

Dintre enzimele care participă la gluconeogeneză la nivelul ficatului sînt crescute în diabet glucozo-6-fosfataza și fosfoenolpiruvatkinaza; de asemenea, fumaraza și transaminaza (30).

De îndată ce se formează acidul piruvic, prin decarboxilare se produc acetil-CoA și NADH. Există 4 căi de îndepărtare a acetil-CoA: 1) oxidarea în ciclul tricarboxilic; 2) încorporarea în lanțuri lungi de AG; 3) încorporarea în colesterol; 4) metabolizarea la acetat și beta-hidroxibutirat.

Acumularea de acetil-CoA inhibă piruvatdehidrogenaza, probabil prin reducerea piruvatului convertit în acetil-CoA. Există o inhibiție a ciclului acidului citric, ca și a glicolizei în ficat, spre deosebire de mușchi și creier unde glicoliza este crescută. În ficat, există și o scădere a dehidrogenazei lactice și activității malatdehidrogenazei. Carboxilarea directă a piruvatului la oxalacetat este stimulată prin creșterea acetil-CoA, deci printr-o creștere mare a gluconeogenezei (14).

Glucoza endogenă se formează din aminoacizi, glicerol, lactat, piruvat și alți compuși. Lactatul pătruns în celulă este convertit în piruvat, care intră în mitocondrie, unde este carboxilat spre oxalacetat. Oxalacetatul care nu poate părăsi mitocondria este transformat în malat, fumarat și aspartat, care trec în citoplasmă, unde se produce reconvertirea în oxalacetat, care este decarboxilat și fosforilat în fosfoenolpiruvat. Fosfoenolpiruvatul se transformă pe calea Embden-Meyerhof în glucoză. Intervin două enzime: fructozodifosfataza și glucozo-6-fosfataza. Una conduce la formarea de compuși cu 3 atomi de carbon, care intră în gluconeogeneză pe diverse căi, iar cealaltă eliberează glucoză de la G-6-P direct în sînge (19).

În diabetul netratat, sinteza de proteine este diminuată prin scăderea capacității ribozomilor de a încorpora aminoacizii. Sub acțiunea insulinei, crește sinteza de glicogen și ARN, înainte de a se observa o creștere a proteinelor totale.

AGL mobilizați de la periferie spre ficat, ca sursă de energie, sînt parțial transformați în corpi cetonici sau esterificați cu glicerol, pentru a forma trigliceride, care sînt eliberate în sînge ca lipoproteine — VLDL. Nivelul AGL în sînge crește de asemenea în lipsa insulinei. Datorită captării masive de grăsimi, în diabet apare o steatoză hepatică (28).

Modificări în funcția musculară. După transportul glucozei în mușchi, hexokinaza catalizează fosforilarea sa. Acumularea G-6-P — exercită un efect alosteric asupra inhibiției activității hexokinazei. Intrarea glucozei în celula musculară este limitată de absența insulinei, iar cînd aceasta este prezentă, factorul limitant este G-6-P (10).

Pentru sinteza glicogenului este necesar controlul fosforilazei și fosfofructokinazei. Glicogenul se formează în mod special din glucoză. Căile gluconeogenetice au o importanță mică în mușchi (19, 20).

Atît glicoliza cît și glicogeneza implică enzimele-cheie, care sînt sensibile la reglarea alosterică, fie prin inhibiția produșilor finali, fie prin activarea substratului inițial.

În prezența oxigenului și a $NADH_2$ în mitocondrie glicoliza duce la citrat. Oxidarea citratului — calea majoră de producere a ATP — este controlată de izocitricdehidrogenază, dependentă de $NADH_2$.

Acumularea aerobiotică de citrat produce inhibiția prin *feed-back* a fosfofructokinazei. Efectul *feed-back* al produșilor de glicoliză asupra fosfofructokinazei este de fapt mecanismul efectului Pasteur (12).

Mușchiului îi lipsesc dehidrogenazele implicate în primele două trepte ale șuntului hexozomonofosfat, deși sînt folosite alte faze ale șuntului pentru sinteza de pentoze, ca reacțiile de transaldolizare sau transcetolizare. Lipsa dehidrogenazelor conduce la deficiența de $NADPH_2$ și, prin aceasta, la scăderea lipogenezei. În mușchi, pare că lipsește și zăgazul acizilor dicarboxilici. De asemenea, lipsește și glucozo-6-fosfataza, care permite fenomenul Ashmore. În mușchi, se eliberează lactat și piruvat, care sînt convertiți în ficat pînă la glucoză și glicogen. Mușchiul folosește pentru nevoile sale de energie glucoza, corpii cetonici, acizii grași. Prin creșterea corpilor cetonici și AGL în mușchi, se scade procentul de glucoză metabolizată, aparent scăzînd și glicoliza.

Mușchiul captează AGL din sînge, însă este incapabil să fosforileze glicerolul liber, iar sinteza de trigliceride depinde de glicerofosfatul provenit din metabolismul glucozei.

Insulina scade oxidarea acizilor grași, glicogenoliza, proteoliza și lipoliza și crește transportul prin membrana celulară a aminoacizilor, a unor zaharuri, a K^+ și Mg^{2+}.

Acțiunea insulinei asupra mușchiului este similară cu cea asupra țesutului adipos, însă în mușchi are loc o sinteză mai marcată a proteinelor, nucleotidelor și glicogenului și mai puțin a trigliceridelor. Cantitatea de energie stocată sub formă de trigliceride este mică. Nici cantitatea de energie stocată sub formă de glicogen nu este mare, în ciuda masei musculare. Mușchiul este sursa de alanină, glutamină, piruvat și lactat, folosite pentru gluconeogeneză.

— Jefferson (15) a stabilit acțiunea de sinteză a insulinei în celula musculară, prin măsurarea ratei de sinteză a miozinei. S-a observat că ea crește cu 60—100% atît în mușchiul scheletic, cît și în cel cardiac, cînd la „perfuzat“ se adaugă insulină.

— Acțiunea insulinei asupra sintezei de proteine nu s-ar datora menținerii unui nivel intracelular înalt al unor aminoacizi. De asemenea, acțiunea insulinei asupra sintezei de proteine nu implică nici menținerea unui nivel înalt intracelular al ATP. Insulina reface în schimb ribozomii, în urma unei blocări prin lanțul peptidic.

— Insulina permite eliberarea glutaminei și a alaninei, inhibează complet eliberarea cîtorva aminoacizi, incluzînd prolina și fenilalanina și frînează, dar nu complet, eliberarea altora ca lizina, glicina, treonina, arginina și asparagina.

— Calea de degradare a proteinelor implică enzime proteolitice, care sînt conținute în lizozomi. Adăugarea insulinei inhibează degradarea proteinelor, crește atașamentul mARN la monoribozomi și raportul poliribozomi/monoribozomi (24).

Turnover-ul proteic în țesutul muscular este controlat prin rata de sinteză și de degradare a proteinelor. Rata de sinteză a proteinelor ar putea fi reglată de către: a) aminoacizii disponibili, ATP și substratul de GTP; 2) tARN, mARN disponibili, ribozomii și enzimele care catalizează formarea legăturii peptidice; 3) factorii care influențează rata de inițiere a lanțului peptidic; 4) factorii care controlează rata de alungire a lanțului peptidic.

Un rol important al insulinei în controlul *turnover*-ului proteic a fost sugerat de studiile care demonstrează o acțiune directă a hormonului în reglarea nivelurilor aminoacizilor circulanți. Preluarea aminoacizilor de către mușchiul scheletic poate fi rezultatul stimulării sintezei de proteine, cît și al inhibării acesteia în țesuturile tratate cu hormoni (27).

Insulina stimulează sinteza proteinelor printr-un număr de mecanisme ca: facilitarea ratei de transport a aminoacizilor; creșterea sintezei de ARN; creșterea formării de aminoacil-tARN; creșterea formării de „translation factor“, facilitarea reacțiilor implicate în inițierea lanțului peptidic (4).

Scăderea insulinei se însoțește de scăderea utilizării și oxidării glucozei. Se observă o creștere a acetil-CoA, ca o consecință a mobilizării de AGL din țesutul adipos. Utilizarea glucozei este împiedicată de acumularea intermediarilor acizilor grași cum ar fi esterii lanțurilor lungi de acizi grași — acetil-CoA și acil-CoA. Acești metaboliți exercită un efect inhibitor, scăzînd fosforilarea glucozei și deci utilizarea sa metabolică.

Scăderea insulinei afectează încorporarea aminoacizilor în proteine și crește eliberarea de aminoacizi în sînge. Aceasta se datorează nu numai deficienței de insulină, ci și modificărilor metabolice ale glucozei.

Rezultatul scăderii sintezei de proteine și creșterii catabolismului constă într-o scădere netă a sintezei proteinelor musculare și o diminuare a masei musculare a organismului, în ciuda faptului că există un substrat abundent de elemente metabolice, surse de energie, sub forma de acizi grași și de metaboliți ai lor.

Și ceilalți hormoni influențează metabolismul celulei musculare, așa cum am văzut la alt capitol. Astfel, GH crește utilizarea glucozei în prima jumătate de oră, ca după aceea s-o scadă, crește glicoliza și sinteza de proteine. Glucocorticoizii scad utilizarea glucozei și activitatea hexokinazei, conducînd la o scădere a glucozo-6-fosfatului și cresc proteoliza musculară. Catecolaminele scad utilizarea glucozei și cresc glicogenoliza și proteoliza, cresc cAMP intracelular și, consecutiv, proteinkinaza. Hormonii tiroidieni cresc proteoliza și glicogenoliza (11).

Zierler găsește o diferență între potențialul electric extracelular al fibrei musculare și cel intracelular. Aceasta conduce la o creștere a K^+ intracelular și la o scădere a Na^+. De asemenea, crește permeabilitatea pentru Cl^-. Acești electroliți au un rol important în determinarea polarizării produse de insulină. S-a sugerat că schimbările în potențialul de membrană joacă un rol important în funcțiile de transport prin pereții celulari (11).

INSULINA ȘI METABOLISMUL PROTEIC

Insulina stimulează atît transportul de aminoacizi în celulă, cît și încorporarea acestora în proteine. Ambele acțiuni sînt independente față de efectele insulinei asupra transportului de glucoză. Mușchiul este principalul loc de acțiune a insulinei nu numai pentru utilizarea glucidelor, ci și pentru metabolismul proteic.

Fosforilarea oxidativă, ca sursă de energie, este necesară pentru sinteza de proteine în mitocondrie. Fosforilarea oxidativă este perturbată în diabet. Insulina stimulează formarea de „messenger ARN“, care este necesar pentru a transmite codul polipeptidic de la ADN la ribozomi. Insulina poate, de asemenea, să influențeze sinteza de sARN și ARN ribozomali.

Insulina stimulează sinteza proteică la nivelul mitocondriilor și ribozomilor, crescînd în paralel și sinteza de ARN. Această acțiune constă mai ales în: a) stimularea fosforilării oxidative, care are loc în mitocondrie; b) legătura peptidică, care are loc la nivelul microzomilor și c) sinteza de ARN, în special mARN (19; 20).

Deşi insulina creşte sinteza de ARN celular, această creştere nu este necesară pentru stimularea hormonală a sintezei proteice. Actinomicina, care suprimă sinteza de ARN (în proporţie de 95%), nu interferează cu efectul stimulator al insulinei asupra sintezei de proteine (care este inhibată numai într-o proporţie de 45%).

De asemenea, se ştie că insulina acţionează rapid asupra stimulării sintezei de proteine, pe cînd *turnover*-ul mARN este relativ mult mai lent. Sinteza stimulată de insulină nu se poate datora transcripţiei, *turnover*-ul de mARN fiind mai lent decît sinteza proteică (15).

În diabetul aloxanic, transferarea de ^{14}C fenilalanină de la sARN-proteină este mai scăzută cu 10—20%. Scăderea este în raport cu durata bolii şi rapid neutralizată de administrarea insulinei.

Efectul stimulator al insulinei a fost dovedit pe preparate ribozomale curăţate de mARN. Ribozomii curăţaţi de mARN sînt foarte sensibili la stimularea prin „artificial template RNA" (acid poliuridic). Insulina creşte mult sinteza proteinelor în aceste preparate. Sinteza proteică ce apare în „template RNA" este scăzută în diabetul netratat (27).

În diabetul netratat există o scădere a sintezei proteice.

Scăderea sau creşterea sintezei de proteine în raport cu prezenţa insulinei nu se datorează alterării transportului de aminoacizi sau de alt substrat.

Cel mai activ loc de sinteză a proteinelor este ficatul. O viteză de sinteză a proteinelor foarte mare se întîlneşte în pancreas şi intestine. La un adult normal, sînt sintetizate aproximativ 1,5 g proteine/kilocorp, deci 91 g de proteine pentru un adult de 70 kg (19).

INSULINA ŞI METABOLISMUL LIPIDELOR

Tulburările metabolismului lipidic în diabet. Insulina este principalul hormon care promovează stocajul de substrat energetic în ţesutul adipos, ca şi în alte ţesuturi.

Ea creşte formarea de trigliceride prin sporirea formării de acizi graşi în celula grasă şi utilizarea glucozei, precursorul imediat al L-alfa-glicerofosfatului. Acesta duce la formarea de glicerol care, prin esterificare cu AGL, formează trigliceridele. Insulina stimulează de asemenea formarea de ATP, ADN, ARN şi mARN şi ataşarea de monoribozomi la mARN.

În diabetul zaharat tratat cu insulină se observă un nivel crescut de acid piruvic plasmatic.

Insulina creşte de două ori mai mult conversia piruvatului în acizi graşi atunci cînd glucoza este prezentă. Cînd însă piruvatul ajunge la o concentraţie mare intracelulară (25 mM), insulina nu mai stimulează conversia piruvatului în AG.

S-a crezut că insulina favorizează sinteza de AG prin creşterea transportului de glucoză. Rata de sinteză a AG este limitată în aceste condiţii, datorită acumulării de „capacităţi reductoare citoplasmatice". Potenţialul redox citoplasmatic crescut limitează sinteza de AG prin scăderea concentraţiei intracelulare de piruvat. Insulina pare a creşte afinitatea de legare (scade „Km" aparent) pentru piruvat sau unul dintre produşii acestuia la nivelul treptei „rate-limiting“ în conversia piruvatului la AG (fig. III B.7).

Sinteza acizilor grași depinde de metabolizarea glucozomonofosfatului, care necesită $NADPH_2$. Deficiența $NADPH_2$ este defectul specific al lipogenezei în ficatul diabetic, căci generarea acestui cofactor (fie prin stimularea căii hexozomonofosfat, fie prin adiția de NADP și izocitrat) restaurează sinteza acizilor grași (9).

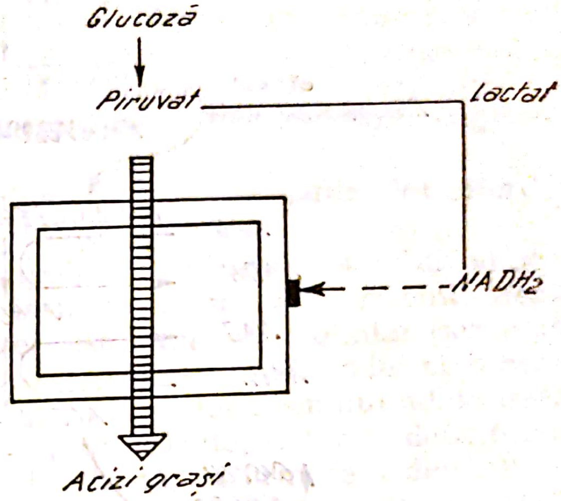


Fig. III B.7 — Rolul insulinei în controlul sintezei de acizi grași (după Halperin).

Sinteza acizilor grași din glucide este blocată în diabet atît la nivelul ficatului, cît și la nivelul țesutului adipos. Glucoza nu mai este derivată spre această cale metabolică, caracteristică funcției normale a organismului. După Tepperman, sinteza acizilor grași, ca și nivelul „glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei“ sînt rapid echilibrate prin corectarea metabolismului glucidic (29) sau prin tratament cu insulină și adaos de $NADPH_2$ (Abraham).

Gibson și Hubbiard, studiind activitatea enzimatică în tulburările metabolice generate de diabet, arată că în special acetil-CoA-carboxilaza și enzimele ce catalizează conversiunea malonil-CoA în palmitat sînt mult reduse.

Ca urmare a modificărilor metabolice survenite în metabolismul glucozei în diabet, are loc o mobilizare crescută a lipidelor din depozite. Lipidele mobilizate sînt captate în parte la nivelul celulei hepatice și hidrolizate. Glicerolul intră în sinteza hexozelor, dar ajuns în stadiul de glucozo-6-fosfat, datorită activității crescute a glucozo-6-fosfatazei hepatice, este desfăcut în fosfat și glucoză, formă sub care trece în circulația sanguină în venele suprahepatice (fenomenul Ashmore hepatic). Printr-un mecanism de resorbție tubulară crescută, se reține mai multă glucoză la nivelul rinichiului (efectul Ashmore renal) și astfel crește și mai mult glicemia (8).

Degradarea crescută a acizilor grași, blocajul în ciclul glicolitic și în sinteza acizilor grași produc acumularea de acetil-CoA.

Acetil-CoA este locul de întîlnire a celor 3 metabolisme (glucidic, lipidic, protidic). Radicalii rezultați din metabolismul deficient al acizilor grași se acumulează la diabetic, putînd fi derivați fie spre sinteza colesterolului, fie spre producția de corpi cetonici (23) (fig. III B.8).

Acetil-CoA joacă deci rolul principal în producția crescută de corpi cetonici. Pentru cetogeneză, important este dacă acetil-CoA va fi oxidată în ciclul acidului citric, va fi folosită în sinteza de AG sau va intra în ciclul HMG-CoA, pentru a fi transformată în acetoacetat.

Deși acetil-CoA nu provine numai din AG, așa cum s-a arătat, grăsimea trebuie practic considerată ca sursa majoră de corpi cetonici. Aceasta se datorează ușurinței cu care AG sînt oxidați în ficat. Superioritatea AG ca surse de energie este greu de înțeles, dacă ne gîndim la spațialitatea celulei. Se știe că întregul aparat enzimatic al oxidării AG se găsește în mitocondrii, ceea ce înseamnă că viteza de oxidare a AG, odată declanșată prin activarea AG, va fi controlată, în primul rînd, de fosforilarea în lanțul respirator. Din contră, oxidarea glucozei are loc în două compartimente: citoplasmă și mitocondrii. Această separare oferă posibilități numeroase de control metabolic. Pot fi amintite aici, de exemplu, efectul Pasteur, în care trecerea glucozei prin treapta fosfogliceraldehidă este controlată de concentrația fosfatului anorganic și ADP. Pentru că în oxidarea AG nu sînt intercalate fosforilări ale substratului, pentru oxidarea AG în mitocondrii sînt suficiente cantități catalitice de ADP și fosfat anorganic (2).

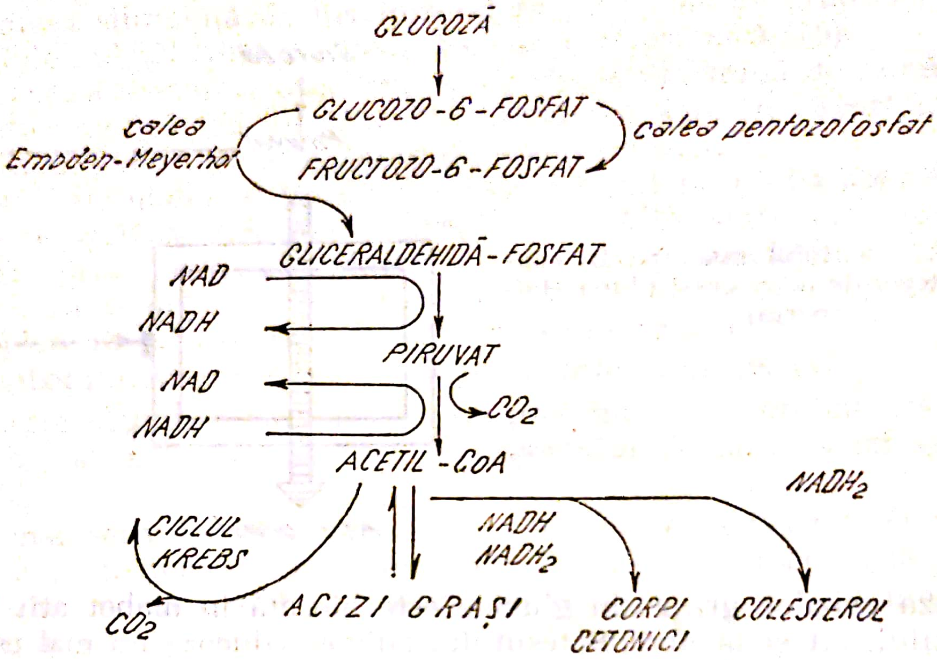

GLUCOZĂ
GLUCOZO-6-FOSFAT
calea Embden-Meyerhof
calea pentozofosfat
FRUCTOZO-6-FOSFAT
GLICERALDEHIDĂ-FOSFAT
NAD
NADH
PIRUVAT
NAD
NADH
CO_2
ACETIL-CoA
$NADH_2$
CICLUL KREBS
NADH
$NADH_2$
CO_2
ACIZI GRAȘI
CORPI CETONICI
COLESTEROL

Fig. III B.8 — Căile glicolizei și efectele deficitului metabolic al glucozei asupra metabolismului lipidic.

Reflectarea clinică și metabolică a tulburărilor metabolismului lipidic în diabetul zaharat este reprezentată prin: modificări cantitative și calitative ale fracțiunilor lipidice plasmatice; modificări structurale și funcționale hepatice; modificări în funcția musculară; hipercetonemie și tulburări ponderale.

Modificările lipidelor plasmatice la diabetici sînt frecvent observate sub forma unei hiperlipemii cu hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, modificări calitative și cantitative ale lipidogramei. În interpretarea modificărilor fracţiunilor lipidice trebuie ţinut seama de vîrsta bolnavului şi variaţiile fiziologice ale lipemiei. Lipemia este mai mică la diabetici între 16 şi 20 de ani şi mai mare între 51 şi 60 de ani, perioadă în care există şi o tendinţă de creştere fiziologică a lipemiei.

Hiperlipemia în diabet este în general moderată, după unii autori cantităţile mari fiind relativ rare (18).

La diabeticii juvenili echilibraţi, Schrade găseşte însă valorile lipidelor totale şi ale acizilor graşi totali mult deasupra normalului. Dintre fracţiunile lipidice, cele mai crescute sînt după părerea sa trigliceridele şi AGL. La diabeticii bine compensaţi, aceste fracţiuni sînt singurele modificate. La diabeticii în comă, se observă o creştere mare a esterilor de colesterol şi a fosfolipidelor şi numai moderat sînt crescute trigliceridele.

Mecanismele hiperlipidemiante şi hiperlipoproteinemiante sînt diferite în funcţie de echilibrarea diabetului şi de tipul acestuia.

a) În diabetul juvenil echilibrat, lipoliza la nivelul ţesutului adipos se accentuează consecutiv ineficienţei insulinice, care, concomitent, afectează captarea şi metabolizarea glucozei, aşa cum s-a subliniat (scade şi L-alfa-glicerofosfatul şi gliceridosinteza). Creşterea AGL-emiei şi hipertrigliceridemia sînt efectele serice ale afectării metabolismului adipocitar. Sinteza colesterolului şi esterificarea sa sînt scăzute, datorită deficitului de $NADPH_2$. Secreţia de TG-VLDL este scăzută, ca urmare a deficitului insulinic şi creşterii glucagonemiei, modificări care induc şi exacerbarea cetogenezei. Nikkila evidenţiază creşterea TG plasmatice, fenomen explicat prin hiper-AGL-emia şi hiperglicemia concomitente. De fapt, se afirmă că hiperglicemia ar fi un factor care operează independent în controlul sintezei şi secreţiei de TG-VLDL. Corelaţia hiperglicemiei-trigliceridemie în diabetul zaharat, în lipsa cetoacidozei ar veni în sprijinul acestei idei. Depresia activităţii lipoproteinlipazei, evidenţiată în diabetul zaharat juvenil este adusă în discuţie pentru explicarea cauzelor hipertrigliceridemiei.

b) În diabetul juvenil decompensat fără cetoacidoză, se întîlneşte adesea forma particulară a HLP tip I. Aceasta este cauzată de deficitul de LPL consecutiv deficitului insulinic, cît şi de o alimentaţie bogată în grăsimi. Se observă, din punct de vedere cinetic, o creştere a *turnover*-ului TG-VLDL, în timp ce *clearance*-ul lor periferic este normal, fapt ce nu poate fi corelat cu scăderea activităţii LPL.

În diabetul juvenil în comă, insuficienţa insulinică este absolută, fapt ce conduce la hipercetogeneză. (Datorită reducerii ciclului Krebs, acetil-CoA poate fi folosită şi pentru sinteza de colesterol). Are loc o lipoliză a trigliceridelor adipocitare, concomitent cu depresia activităţii LPL. Cinetica TG în cetoacidoza diabetică relevă creşterea producţiei, concomitent cu scăderea *clearance*-ului periferic.

c) În diabetul de maturitate, New şi Roberts găsesc trigliceridele crescute la diabeticii în vîrstă de peste 30—35 de ani, indiferent dacă primesc sau nu insulină. Noi am observat variaţii mari cantitative ale trigliceridelor după vîrsta de 40 de ani la diabetici; echilibrarea diabetului nu duce totdeauna la o scădere a nivelului trigliceridelor.

În cele mai multe dintre aceste cazuri, este vorba de hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie sau hiperlipemie mixtă şi HLP tipurile IIa, IIb, III, IV. Colesterolemia observată la diabeticii maturi este în medie mai mare decît la martorii de vîrstă similară.

Bierman subliniază creşterea şi a AGL, în paralel cu cea a oxidării grăsimilor.

În explicarea mecanismelor hiperlipemiante — hiperlipoproteinemiante din această formă de diabet zaharat, au fost invocaţi următorii factori: obezitatea, hiperinsulinismul, rezistenţa insulinică, hiperglicemia, alimentaţia excedentară în carbohidraţi sau lipide. Ca factori adiţionali nespecifici pot fi incriminaţi: sedentarismul *stress*-ul psihic şi consumul de alcool.

Cercetările lui Nikkila demonstrează că în această formă de diabet zaharat creşterea TG-VLDL (HLP tip IV sau IIb) apare ca urmare a accentuării secreţiei lor hepatice şi nu a perturbării *clearance*-ului lor periferic.

În diabetul zaharat de maturitate normoponderal, eficienţa insulinică se reduce paralel cu nivelul ei seric, uneori apărînd fenomene de dezechilibrare a diabetului zaharat. În aceste cazuri, lipoliza trigliceridelor se efectuează concomitent cu hiperglicemia. Este posibilă acum şi scăderea activităţii LPL, motiv pentru care *clearance*-ul TG-VLDL este redus (19).

În diabet se observă de obicei o hipercolesterolemie care, după Rose, nu are la origine o colesterologeneză crescută.

Wong şi Brugger, utilizînd ^{14}C găsesc sinteza colesterolului scăzută în ţesuturile diabeticului. Insulina reuşeşte să corecteze aceste deficienţe în unele cazuri de diabet. Dar insulina administrată nu înlocuieşte perfect insulina endogenă.

După Hennes o lipemie normală şi o colesterolemie normală la diabetic nu sînt totdeauna egale cu un metabolism normal al lipidelor. După opinia sa, procesul de degradare a colesterolului este mult mai important pentru explicarea hipercolesterolemiei. S-ar părea că există o încetinire în catabolismul colesterolului (1; 19).

CORPII CETONICI

Descoperirea cu peste o sută de ani în urmă, de către Gerhardt (1865), a acidului acetilacetic în urina diabeticilor cu acidoză diabetică a fost punctul de plecare pentru studiul modificărilor metabolice în diabetul zaharat.

Prin termenul impropriu de corpi cetonici sînt desemnaţi acidul acetoacetic şi acidul beta-hidroxibutiric, care apar simultan în organism, în proporţii variabile, în raport cu pH-ul sanguin. Acetona (al 3-lea „corp cetonic") există numai în urme şi se volatilizează la nivelul plămînului. Corpii cetonici iau naştere aproape exclusiv în ficat. Se pare însă că şi rinichiul ar avea posibilitatea să producă corpi cetonici, însă aceştia sînt rapid degradaţi. Corpii cetonici sînt substanţe utile organismului, ei reprezentînd din punct de vedere fiziologic o formă de transport a energiei (Mackay). Celulele periferice le pot asigura catabolismul în ciclul Krebs, unde ei reconstituie acizii esenţiali. Cetonele nu depind de insulină şi combustia lor depinde de concentraţia existentă în sînge.

Corpii cetonici sînt chiar preferaţi altor surse de energie, cum sînt glucoza şi intermediarii săi metabolici, ca şi acizii graşi cu lanţ lung. A fost observată o scădere a utilizării AGL de către miocard după perfuzarea lui cu acetoacetat.

Valorile normale ale corpilor cetonici în sînge variază între 0,96 şi 5,98 mg/100 ml plasmă, cu o medie de 3,31 mg/100 ml· plasmă. Din aceasta, o proporţie de 65—75% o constituie acidul beta-hidroxibutiric, iar restul acidul acetoacetic şi acetona. Corpii cetonici sînt mai crescuţi în mod fiziologic la vîrstele de 16—20 de ani şi scad la valori minime la subiectul normal între 50 şi 60 de ani.

Aproape nici o substanţă din organism nu are variaţii atît de mari ale concentraţiei în sînge cum au corpii cetonici.

Stimularea producţiei de corpi cetonici apare cînd metabolismul glucidelor este deprimat. Această reglare este importantă în „post", cînd pentru organism este esenţial să utilizeze depozitele de energie lipidice, economisind astfel glucoza pentru sistemul nervos central. În acelaşi timp, în ficat şi rinichi se accentuează sinteza glucozei. Acelaşi lucru este valabil cînd grăsimile constituie partea majoră a aparatului caloric. Alte stări cu deficit de glucoză sînt efortul fizic mare şi hipertiroidismul. În condiţii extreme, limita fiziologică a reglării poate fi depăşită şi apare o creştere patologică a corpilor cetonici. În acest caz se iveşte o discordanţă între producţia hepatică şi catabolismul extrahepatic al corpilor cetonici. Exemplul clasic în acest sens este cetoacidoza (31).

La diabeticii bine compensaţi, există totdeauna o creştere a nivelului cetonelor plasmatice, în raport cu subiecţii normali de aceeaşi vîrstă şi greutate (Briggs). Henderson găseşte în respiraţia diabeticului echilibrat o creştere a cantităţii de acetonă. Variaţii cantitative ale cetonemiei la diabetic, există şi fără modificări ale glicemiei (Hinkle).

A. *Cetogeneza* este, după cum s-a arătat, o cale fiziologică de utilizare a acetaţilor activi.

După cum s-a stabilit de către Lynen, formarea acidului acetilacetic este precedată de două reacţii: prima constă într-o condensare a acetoacetil-CoA cu o altă moleculă de acetil-CoA, cu formarea produsului ramificat HMG-CoA (hidroximetilglutaril-CoA). Acesta este apoi clivat în acid acetilacetic şi acetil-CoA. Acetil-CoA este deci repartizată pe cale catalitică spre formarea de acetoacetat. Procesul a fost denumit global ciclul HMG-CoA (fig. III B.9).

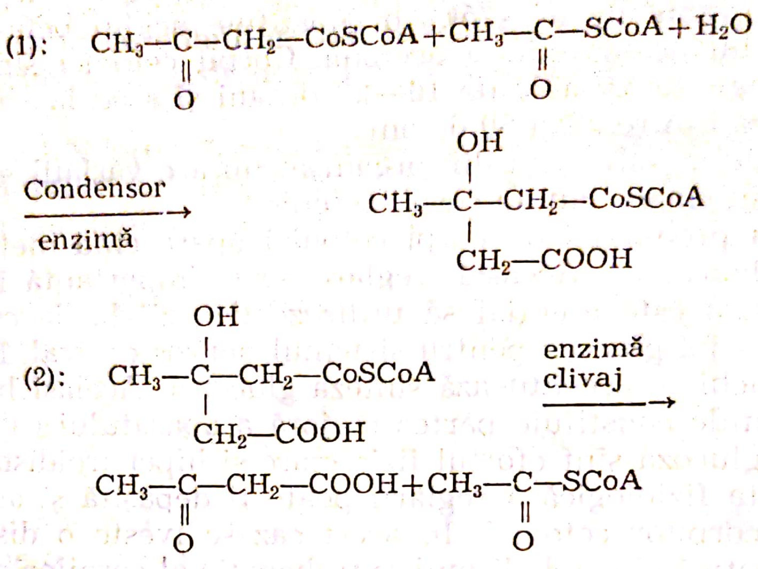
Acidul acetilacetic se produce pornind deci de la hidroxi-beta-metil-glutaril-CoA.

Ciclul HMG-CoA pare a fi răspunzător de cantitatea cea mai mare de acetoacetat format în ficat. Lynen a calculat că într-un kg ficat de vită se formează în 24 de ore pînă la 150 g acetoacetat. În ficatul de om, cetogeneza pare a avea loc în aceeaşi măsură.

B. *Enzimele în procesul de cetogeneză.* Ficatul este sediul principal de formare a corpilor cetonici. Aici se produce acidul acetoacetic din acetil-CoA. Ficatul nu este însă capabil să producă acetoacetil-CoA din acetoacetat. În alte ţesuturi decît ficatul se face transferul de CoA de pe succinil-CoA pe acidul acetoacetic; acidul acetoacetic astfel activat este metabolizat pînă la Co_2 şi H_2O pe calea ciclului acidului citric. Există însă şi alte căi de metabolizare a corpilor cetonici (21).

Activarea acetoacetatului la periferie se datorează acetoacetictioforazei; un alt sistem enzimatic implicat în producția acetoacetil-CoA este-acetoacetictiokinaza, care convertește acidul acetoacetic în acetil-CoA, reacție ce are loc în toate țesuturile, cu excepția ficatului.

Enzimele principale care intervin normal în metabolismul corpilor cetonici sînt următoarele (33):



$$(1):\quad CH_3{-}\underset{\overset{\|}{O}}{C}{-}CH_2{-}CoSCoA + CH_3{-}\underset{\overset{\|}{O}}{C}{-}SCoA + H_2O \xrightarrow[\text{enzimă}]{\text{Condensor}} CH_3{-}\overset{\overset{\displaystyle OH}{|}}{\underset{\underset{\displaystyle CH_2{-}COOH}{|}}{C}}{-}CH_2{-}CoSCoA$$

$$(2):\quad CH_3{-}\overset{\overset{\displaystyle OH}{|}}{\underset{\underset{\displaystyle CH_2{-}COOH}{|}}{C}}{-}CH_2{-}CoSCoA \xrightarrow{\text{enzimă clivaj}} CH_3{-}\underset{\overset{\|}{O}}{C}{-}CH_2{-}COOH + CH_3{-}\underset{\overset{\|}{O}}{C}{-}SCoA$$

(3): Suma: $CH_3{-}CO{-}CH_2{-}SCoA + H_2O + CH_3{-}CO{-}CH_2{-}COOH + CoASH$

Fig. III B.9 — Ciclul hidroximetilglutaril-CoA.

— D (—) beta-hidroxibutiric-acid-dehidrogenaza, descoperită de Green la nivelul mitocondriei, strîns legată cu transportul de electroni și cu sistemul de fosforilare oxidativă.

— L (+) beta-hidroxiacil-CoA-dehidrogenaza catalizează specific oxidarea reversibilă a L (+) beta-hidroxiacil-CoA de către NAD.

— D (—) beta-hidroxibutiril-CoA-dehidrogenaza și beta-hidroxibutiril-CoA-racemaza catalizează convertirea D (—) beta-hidroxiacil-CoA în L (+) beta-hidroxibutiril-CoA. Enzimele se găsesc la nivelul mitocondriilor.

— Acetoacetil-CoA-reductaza catalizează reducerea acetoacetil-CoA la D (—) beta-hidroxibutiril-CoA, în prezența de $NADPH_2$. Deși rolul său fiziologic este încă neclar, intervenția sa în formarea corpilor cetonici pare importantă.

Odată cu descoperirea acetoacetil-CoA-reductazei se ajunge la concluzia că sinteza acidului D (—) beta-hidroxibutiric ia naștere prin reducerea acetoacetil-CoA în prezența $NADPH_2$ la D (—) beta-hidroxibutiril-CoA, urmată de deacilarea în acid D (—) beta-hidroxibutiric de către CoA. La nivelul mitocondriei, acidul se poate oxida în acetoacetat și NADH.

C. *Mecanismul cetogenezei.* Supraproducția de radicali acetil-CoA, ca urmare a tulburării glicolizei la diabetic, poate fi explicată prin (19):

a) scăderea glicolizei care produce secundar o oxidare crescută de acizi grași și, consecutiv, o producție masivă de acetil-CoA. Sursa principală de acetil-CoA este reprezentată în diabet de acizii grași (fig. III B.10);

b) tulburare în sinteza acizilor grași, consecință a blocajului intracelular prin deficiențe enzimatice;

c) limitarea funcţiei ciclului Krebs, prin scăderea sintezei de oxalacetat. În locul unei hiperactivităţi a ciclului Krebs — reclamată de hiperproducţia de acetil-CoA există o încetinire a activităţii acestuia. Oxalacetatul se reduce cantitativ, datorită blocării metabolismului acidului piruvic şi carenţei de $NADPH_2$. Această încetinire nu este absolut necesară pentru a se obţine o cetogeneză rapidă (16).

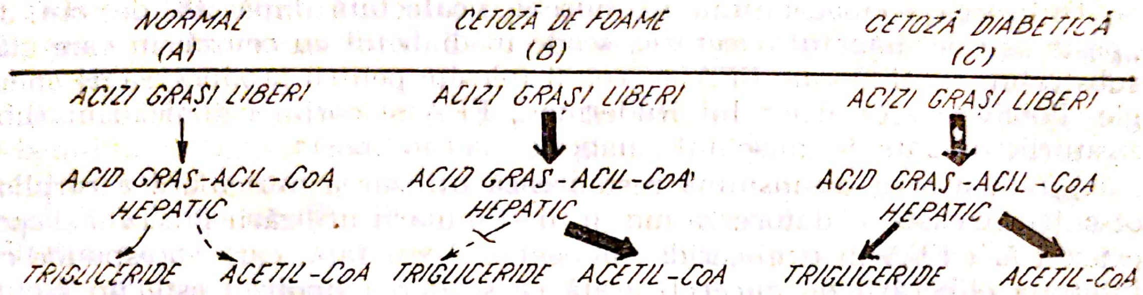


Fig. III B.10 — Supraproducţia de acetil-CoA în geneza cetozei. În stare normală (A). Acizii graşi liberi veniţi la ficat sînt scăzuţi; acid gras — acetil-CoA hepatici sînt în primul rînd utilizaţi pentru sinteza de trigliceride şi numai mici cantităţi intră în calea oxidativă. În „starea de post" (B) acizii graşi liberi veniţi la ficat sînt crescuţi şi sinteza de trigliceride este scăzută, acizii graşi fiind metabolizaţi pe cale oxidativă. În diabetul decompensat (C), calea spre esterificare nu este scăzută, însă este suprasaturată de fluxul mare de acizi graşi, care cresc beta-oxidarea, în ciuda creşterii şi a sintezei de trigliceride.

Dacă scăderea lipogenezei şi diminuarea activităţii acizilor tricarboxilici sînt suficiente pentru a explica accelerarea cetogenezei, în foame, ele nu pot explica cetoza diabetică.

Creşterea corpilor cetonici în diabet rezultă, în primul rînd, din accelerarea producţiei de acetil-CoA, substrat imediat pentru cetogeneză sau, şi mai corect spus, de raportul acetil-CoA/CoA liberă la locul de sinteză a acestora.

Rata oxidării acizilor graşi în ficat este în funcţie de rata formării de trigliceride. Cu cît ei sînt folosiţi mai mult pentru sinteza de trigliceride, cu atît mai puţin sînt utilizaţi pentru oxidare. Dacă sinteza de trigliceride este slabă, aşa cum se întîmplă în „post", acizii graşi sînt oxidaţi.

Capacitatea beta-oxidării este crescută, fiind dependentă de substrat. Rata cetogenezei ar fi dependentă astfel de rata eliberării de acizi graşi spre enzimele oxidative.

În diabet, are loc o acumulare de trigliceride în ficat, datorită acizilor graşi veniţi la ficat, care cresc sinteza de trigliceride. Acizii graşi eliberaţi spre ficat sînt mult mai crescuţi în diabet decît în „post". Deci, scăderea sintezei de trigliceride, ca mecanism primar în cetogeneză (prin beta-oxidare) nu poate fi admisă, sub această formă cel puţin, în cetoza diabetică.

S-ar părea însă ca rata de sinteză a trigliceridelor să fie dependentă de capacitatea acizilor graşi de a intra pe calea oxidativă. În acest caz, creşterea sintezei de trigliceride ar rezulta din saturarea reacţiilor oxidative.

Cercetări recente (26) arată că există şi o scădere a utilizării periferice a corpilor cetonici în cetoza diabetică, ca şi în „postul" prelungit. Scăderea utilizării acetoacetatului se însoţeşte de o creştere a ratei de oxidare a acizilor grași în celula musculară și de o scădere a nivelului de CoA liberă.

Mușchiul poate și el sintetiza corpi cetonici. Hagenfeldt și Wahren au demonstrat apariția corpilor cetonici la nivelul mușchiului în timpul exercițiului fizic. Rata maximală de formare a corpilor cetonici de către mușchi este, pe unitatea de greutate, de circa 60% față de posibilitățile ficatului (16).

Utilizarea acetoacetatului în mușchi, neafectată după 48 de ore de „post" sau de diabetul necetozic, scade în diabetul cu cetoză, în care alte substraturi — și anume FFA — vor fi folosite pentru producerea de energie. Potrivit cercetărilor lui Ruderman, FFA și corpii cetonici sînt substraturile oxidate de mușchiul „diabetic" sau în „post".

Administrarea de insulină restaurează utilizarea musculară a corpilor cetonici. Aceasta se datorează mai întîi stimulării utilizării glucozei și apoi esterificării FFA în trigliceride endogene. Acest fapt, care corespunde cu inhibiția eliberării de glicerol, arată că scăderea lipolizei este un factor adițional.

Utilizarea corpilor cetonici de către mușchiul bolnavului cu diabet este așadar scăzută, fapt care contribuie la creșterea cetonemiei în diabetul sever.

D. *Creierul și consumul de corpi cetonici.* Deși creierul constituie numai 2% din greutatea organismului, el consumă 20% din totalul consumului bazal de oxigen al corpului. În mod normal, oxigenul consumat și CO_2 produs sînt rezultatul oxidării glucozei.

Se pare deci că metabolismul creierului are ca sursă de energie glucoza. Acest fapt este pus în evidență și de alterarea funcției și metabolismului cerebral atunci cînd scade glucoza, precum și prin aceea că nu există alt substrat decît glucoza, care să îndepărteze efectele hipoglicemiei.

În afară de glucoză, manoza este singura substanță ce poate fi utilizată direct și suficient de rapid pentru restaurarea funcției normale a creierului. După ce traversează bariera hematoencefalică și este convertită la manozo-6-fosfat de către hexokinază, aceasta este izomerizată la fructozo-6-fosfat de către fosfomanozizomerază (care este activă în creier). Prin această cale, manoza intră în calea glicolitică și înlocuiește glucoza.

Maltoza, glutamatul, arginina, glicocolul, para-aminobenzoatul și succinatul sînt, de asemenea, ocazional eficiente (probabil prin eliberarea de epinefrină, care produce creșterea nivelului glucozei).

Mai pot fi utilizați însă de creier și unii produși ai metabolismului intermediar, cum ar fi lactatul, piruvatul, fructozodifosfatul, acetatul, beta-hidroxibutiratul, acetoacetatul etc. În anumite condiții, creierul poate să folosească ca substrat metabolic corpii cetonici D (—) beta-hidroxibutiratul și acetoacetatul (23).

Creierul utilizează D-beta-hidroxibutiratul și acetoacetatul ori de cîte ori aceștia sînt disponibili. La adult, ei sînt însă în cantitate mică. (S-a observat că la șoarecele nou-născut corpii cetonici, inițial scăzuți, cresc de 10 ori odată cu alăptarea și rămîn crescuți 20—22 de zile, pînă cînd cantitatea de glucide crește în alimentație.) La copil, s-a observat ceva similar. În această perioadă, corpii cetonici constituie sursa de substrat pentru creier. Hipercetonemia de diverse cauze, crește utilizarea lor de către creier. Se pare că în acidocetoza diabetică consumul corpilor cetonici este însă scăzut, probabil datorită hiperglicemiei.

Două enzime sînt folosite de creier în utilizarea corpilor cetonici: 3-cetoacid-CoA-transferaza și acetoacetil-CoA-tiolaza. Acestea metabolizează acetoacetatul la acetil-CoA. Metabolizarea D-beta-hidroxibutiratului la acetoacetat necesită o enzimă suplimentară, 3-hidroxibutiratdehidrogenaza.

D-beta-hidroxibutiratul este găsit în sînge într-o cantitate de 2—6 ori mai mare decît acetoacetatul. De aceea este și predominant utilizat de către creier.

Rata maximă posibilă de formare în creierul uman a acetil-CoA din D-beta-hidroxibutirat sau acetoacetat poate fi estimată în jur de 80 μmol/acetil-CoA/100 g țesut/min. Consumul cerebral normal de glucoză generează pînă la 60 μmol acetil-CoA/100 g/min. (Sokoloff). Deci există posibilitatea ca întreaga energie necesară creierului să fie pusă la dispoziție în afara glucozei. Sloviter a demonstrat însă, cu perfuzie de D-beta-hidroxibutirat, că înlocuirea completă a glucozei provoacă deteriorarea funcției și activității metabolice a creierului.

Cetoza este prezentă aproape în toate comele diabetice, cu excepția celor prin acidoză lactică. Nu există însă un paralelism între cetonemie, acidoză și semnele clinice. Într-o comă diabetică poate, spre exemplu, să se găsească o cetonemie mai scăzută decît într-o stare de acidoză necomatoasă.

Acțiunea corpilor cetonici depinde de posibilitatea de tamponare a organismului. Atît timp cît se menține un pH în echilibru, nu se ajunge la acidoză și abia cînd mecanismele prin care organismul reușește să lupte contra acidozei sînt depășite, apare cetoacidoza.

Toxicitatea corpilor cetonici este deci indirectă; Fisher spune: „corpii cetonici sînt numai martorii unei stări metabolice și clinice periculoase, ca și ureea în insuficiența renală“ (19).

BIBLIOGRAFIE — Perturbări ale metabolismului intermediar în diabetul zaharat

1. **Avogaro P., Cazzalato G., Bon B.** — High and low high density lipoproteins, Nutr. and Metabolism, 1980, **24**, 34, supl. 1.
2. **Brownlee M., Cerami A.** — The biochemistry of the complications of diabetes mellitus, Ann. review of biochemistry, 1981, **50**, 385.
3. **Balasse O., Havel G.** — Metabolism and function of ketone bodies, J. Clin. Investig., 1971, **50**, 801.
4. **Bellhorn W.** — Lighting on the annual environment, Laboratory Animal Sci., 1980, **30**, 440.
5. **Champsaur F., Botazzo F., Betrams J., Assan R.** — Virology, immunology, and genetic factors in insulin dependent diabetes mellitus, J. pediatr., 1982, **100**, 15.
6. **Cherrington D.** — Gluconeogenesis, în: „Handbook of Diabetes Mellitus“, Brownlee M. (sub red.), Ed. J. Willy and Sons, Chichester, 1982.
7. **Cobelli M., Bergman J.** — Carbohydrate metabolism, Ed. John Willy and Sons, Chichester, 1981.
8. **Colwell A., Lopes-Virella M.** — Lipids and lipoproteins in Diabetes Mellitus, în: ibid. 6.
9. **Fenselau A.** — Ketone body metabolism in normal and in diabetic man. în: ibid. 6.

10. **Foss C., Vlachokosta V., Cunningham M.** — Restoration of glucose homeostasis in insulin dependent diabetic subjects, Diabetes, 1982, **31**, 46.
11. **Glass R., Burman D., Dahus D.** — Endocrine function in human obesity, Metabolism, 1981, **30**, 89.
12. **Guder W., Kruse-Jarres D.** — Is glucose a reliable index of carbohydrate metabolism, J. Klin. Chemie. Klin. Biochemie, 1982, **20**, 135.
13. **Horner M., Kemp F., Hintz I.** — Growth hormone and somatomedin in insulin dependent diabetes mellitus, J. Clin. endocrinol. and metab., 1981, **53**, 1 148.
14. **Hoerl N., Stepinsky I., Heidland A.** — Carbohydrate metabolism: mechanism for glycogenolysis and gluconeogenesis, Klin. Wochenschr., 1980, **19**, 1 051.
15. **Jefferson S., Flain F., Peavy E.** — Effect of insulin on protein turnover, în: ibid. 6.
16. **McGarry D., Faber W.** — The cetogenesis in ketoacidosis, Metabolism, 1972, **21**, 471.
17. **Mincu I., Ionescu C., Popa E.** — Participarea lactatului și piruvatului în acidoza metabolică, „Zilele de Diabetologie“ Simpozion național, București, mai, 1975.
18. **Mincu I., Hâncu N.** — Dislipidemiile, Ed. medicală, București, 1977.
19. **Mincu I.,** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, București, 1977.
20. **Mincu I.** — Actualități în diabetul zaharat, Al 9-lea Simpozion Național „Zilele de Diabetologie“, Arad, 1983.
21. **Nilson-Ehle P., Garfinke L., Schotz C.** — Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism, Ann. Rev. Biochem., 1980, **49**, 667.
22. **Owen R., Richard S.** — Studies of gluconeogenesis, J. Clin. Invest., 1971, **50**, 1 536.
23. **Owen E., Trapp E., Skutches L.** — Acetone metabolism during ketoacidosis, Diabetes, 1982, **31**, 242.
24. **Tereson T.** — Effect of diabetes insulin and glucagon on the translation process and ribosomal proteins, în: ibid. 6.
25. **Porte D., Graf J., Halter B., Pfeiffer A.** — Diabetic neuropathy and plasma glucose control, Amer. J. Med., 1981, **70**, 195.
26. **Rudman N., Goodman M.** — Metabolism and function of ketone bodies, Amer. J. Physiol., 1974, **226**, 136.
27. **Sherwin S.** — Amino-acid and protein metabolism in normal and diabetic human, în: ibid. 6.
28. **Sheorain S., Mattock B., Subrahmanyan D.** — Mechanism of carbohydrat — induced hypertriglyceridemia, Metabolism, 1980, **29**, 924.
29. **Slawna S., Mazoveckiy G., Negovskaya V.** — Hyperlipoproteinemia in Diabetes Mellitus, Probl. endokrinol. 1981, **27**, 36.
30. **Schneider J., Tauber H.** — Die Enzyme, Klin. Wochenschr., 1981, **59**, 165.
31. **Winter J., Herr J., Stone J.** — Diabetic lipemia in childhood diabetic ketoacidosis, Diabetes care, 1980, **3**, 706.
32. **Wolfram G.** — Risikofaktor hyperlipidaemiae mangang mit einer realitaet, Münchener Med. Wochenschr, 1982, **124**, 91.
33. **Wakil L., Bressler** — The enzime of ketogenesis, Metabolism, 1962, **11**, 142.

EXPLORAREA METABOLISMULUI GLUCIDIC

Indicații. Circumstanțele în care este indicată această explorare sînt numeroase; cele mai importante sînt următoarele:

1. Diabetul zaharat sau suspiciunea de diabet zaharat;
2. Obezitatea;
3. Hiperlipidemiile — hiperlipoproteinemiile;
4. Guta și hiperuricemiile negutoase;
5. Hepatopatiile acute sau cronice;

6. Organopatiile aterosclerotice (cardiopatiile ischemice, boala cerebrovasculară, arteriopatia periferică a membrelor inferioare);

7. Pancreatopatiile și litiaza biliară;

8. Stările postinfecțioase (în special după oreion);

9. Endocrinopatiile (sindrom sau boală Cushing, hipertiroidism, feocromocitom, acromegalie);

10. Subiecții care recunosc *stress*-ul psihic, consumul de alcool, abuzurile alimentare (în special zaharurile rafinate), sedentarismul, utilizarea anticoncepționalelor, cortizonului sau preparatelor tiazidice;

11. Sarcina;

12. Hipoglicemiile;

13. Slăbirea nemotivată.

Obiectivul explorării metabolismului glucidic este depistarea hiperglicemiilor ori hipoglicemiilor, bazale sau după diferite probe de provocare. Coroborate cu datele clinice și paraclinice, acestea permit diagnosticul de diabet zaharat sau hipoglicemie de diferite etiologii.

Glicemia bazală. *Tehnică.* Se recoltează dimineața, în condiții bazale, sînge venos; la copii se va folosi sîngele capilar. Recoltarea se face pe fluorură de sodiu ca stabilizator.

În interpretarea valorilor glicemiei bazale se va ține seama de: originea sîngelui, vîrsta subiectului, metoda de dozare a glicemiei.

Diferențe în funcție de originea sîngelui: în sîngele arteriolocapilar (recoltat din pulpa degetului), glicemia are valori cu 10% mai mari decît în sîngele venos. Valorile de mai sus se referă la glicemia dozată în plasma venoasă. Sîngele venos integral furnizează valori mai mici cu 15%.

Vîrsta influențează glicemia, aceasta crescînd după 40 ani, motiv pentru care se ia ca indicator al normalului glicemia bazală a omului sănătos în vîrstă de 20—40 ani.

Diferențe furnizate de metodele de dozare:

— Metoda Somogy-Nelson	80—100 mg/100 ml
— Metoda colorimetrică cu ortotoluidină . .	60—110 mg/100 ml
— Metoda Hagedorn-Jensen	80—120 mg/100 ml
— Metoda enzimatică cu glucozoxidază . . .	50— 95 mg/100 ml

Cele mai specifice sînt metodele enzimatice. La noi în țară, se folosesc metodele Somogy-Nelson, cea cu ortotoluidină și, destul de frecvent, metoda Hagedorn-Jensen.

Semnificație. 1. În general, sub vîrsta de 40 de ani, glicemia care depășește constant valorile normale se consideră a fi indicatoare a unui diabet zaharat. Nivelul de 160—180 mg/100 ml este pragul peste care apare și glicozuria.

2. Peste vîrsta de 40 de ani, glicemia care depășește valorile normale cu 10% trebuie repetată; eventual se va executa TTGO pentru a se putea confirma diagnosticul de diabet zaharat.

3. O glicemie bazală normală nu exclude prezența diabetului zaharat.

4. Valorile glicemice sub 50—60 mg/100 ml (metoda Somogy-Nelson) indică prezența unei hipoglicemii, chiar în absența acuzelor clinice.

Testul toleranței la glucoză pe cale orală (TTGO). Este o probă dinamică ce explorează toleranța la glucide (se mai numește „hiperglicemia provocată pe cale orală“). Se administrează glucoză pe cale orală, după care se urmăresc valorile glicemiei, intermitent, timp de trei ore.

Indicații. TTGO se va efectua la orice subiect la care se suspectează existența diabetului zaharat, iar glicemia bazală și glicozuria nu decid diagnosticul. Înainte de a indica efectuarea TTGO, trebuie să se excludă existența unor tulburări digestive care împiedică absorbția normală a glucozei: stomac operat, rezecții intestinale etc.

Tehnică (fig. III B.11). a) *Pregătire.* 1. În trei zile care precedă proba, subiectul va ingera un minim de 250 g glucide și va depune o activitate fizică mai deosebită;

2. În acest timp, se suspendă administrarea medicamentelor ce afectează metabolismul glucidic: cortizon, tiazidice, adrenalină, noradrenalină, blocante beta-adrenergice, hormoni sexuali, biguanide etc.

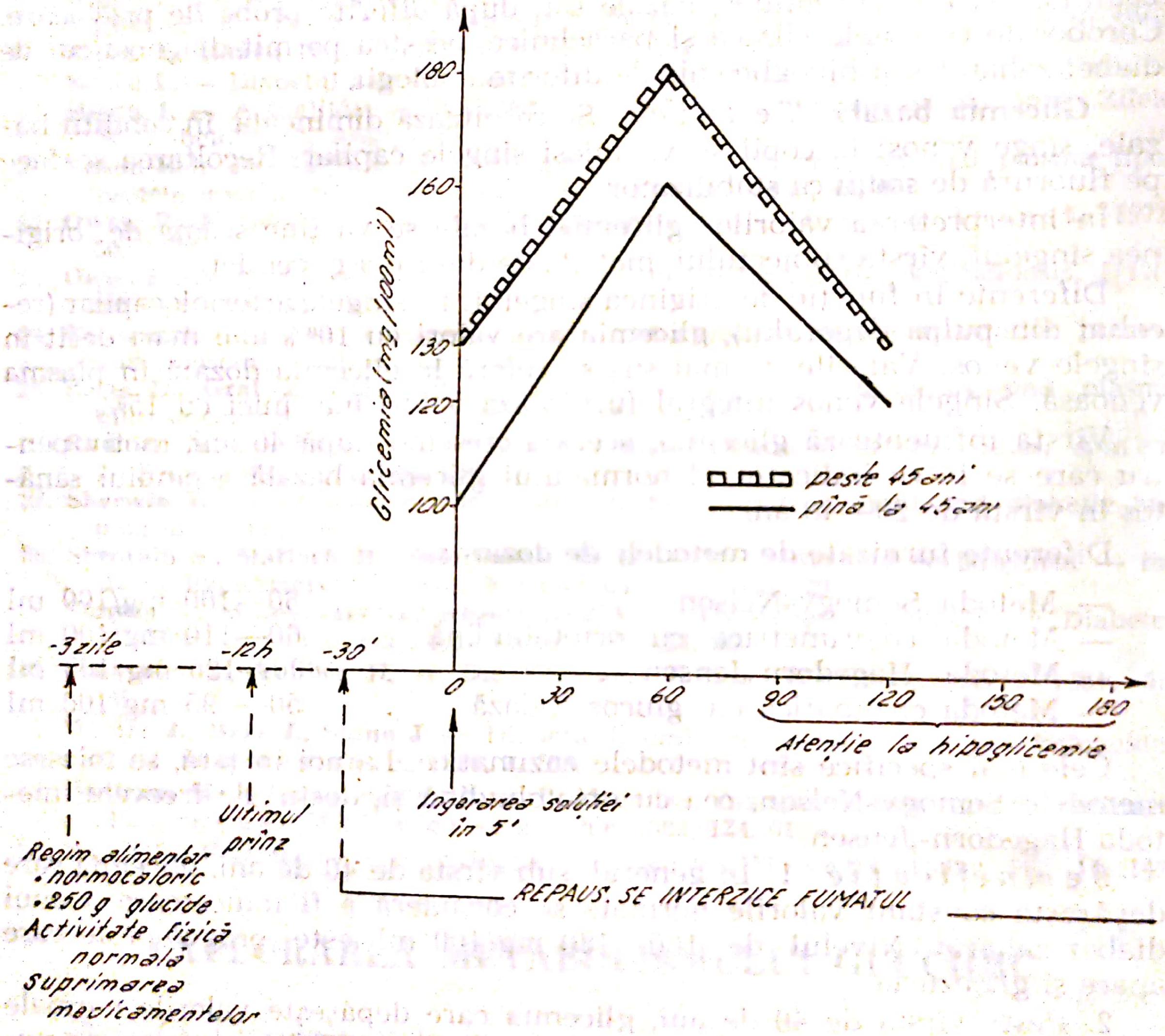


Fig. III B.11 — Etapele efectuării testului de toleranță la glucoză pe cale orală.

3. Post absolut 12 ore înainte de efectuarea probei;

4. Repaus la pat, cel puțin 30 minute înaintea începerii testului;

5. Se interzice fumatul în timpul testului.

b) *Efectuarea testului.* 1. O sută g glucoză *pulvis* se dizolvă în 250 ml apă;

2. Se recoltează sînge venos pentru determinarea glicemiei bazale; la copii se recoltează sînge capilar;

3. Se ingerează soluţia de glucoză în decurs de 5 minute;

4. Timp de 3 ore de la momentul ingerării, la interval de 30 minute, se recoltează sînge venos pentru determinarea glicemiei. Valorile obişnuite se înscriu grafic, sub forma unei curbe. În cazuri speciale, cînd se urmăreşte şi reacţia postglicemică, recoltările şi curba se pot prelungi pînă la 5 ore.

c) *Precauţii.* 1. Dizolvarea glucozei să fie perfectă;

2. Ingerarea soluţiei să nu depăşească 5 minute;

3. Pentru uşurarea ingerării, se permite adausul de suc de lămîie, dar se interzice adausul de cafea sau alcool.

Interpretare. În interpretarea curbei TTGO sînt necesari cel puţin trei parametri: glicemia bazală, hiperglicemia maximală la 1 oră şi glicemia la 2 ore, care se apreciază în funcţie de vîrstă.

1. Curba TTGO este normală în următoarele circumstanţe:

	Pînă la 40—45 ani	Peste 45 ani
Glicemia bazală	Sub 100—120 mg/100 ml	Sub 130 mg/100 ml
Glicemia maximală la 1 oră	Sub 160 mg/100 ml	Sub 180 mg/100 ml
Glicemia la 2 ore	Sub 120 mg/100 ml	Sub 130 mg/100 ml

Sînt prezentate valorile furnizate de metoda Somogy-Nelson sau cu ortotoluidină.

2. O curbă de „tip diabetic“ se consideră în cazurile în care:

a) Toţi cei trei parametri sînt crescuţi peste valorile descrise anterior.

b) Glicemia bazală + glicemia la 2 ore depăşesc limitele normale.

c) Hiperglicemia maximală la 1 oră (săgeata hiperglicemică) + glicemia la 2 ore sînt anormale.

3. O curbă dubioasă, care necesită observarea subiectului şi apoi repetarea după 1—2 săptămîni a probei, este în cazul în care:

a) Glicemia la 2 ore se menţine peste 120 mg/100 ml (sau 130).

b) Hiperglicemia maximală la 1 oră depăşeşte cu puţin valoarea de 160 mg/100 ml (sau 180).

c) Diferenţa dintre glicemia bazală şi cea de la 1 oră este mai mare decît 60 mg, în special în cazul copilului sau al adultului tînăr.

4. O curbă plată este considerată în eventualitatea în care:

a) Glicemia maximală nu depăşeşte 120 mg/100 ml.

b) Una din glicemii este foarte joasă (50—60 mg/100 ml); uneori bolnavul prezintă simptomele hipoglicemiei.

Este de aceea necesar să se observe atent subiectul după primele 90′. În eventualitatea unei hipoglicemii severe, se recoltează imediat sînge şi, consecutiv, se instituie o terapeutică corespunzătoare.

5. Curba neinterpretabilă este aceea, care nu se încadrează în nici una din situaţiile descrise anterior, repetarea ei fiind obligatorie.

În interpretarea unei curbe de TTGO, efectuată conform regulilor expuse, trebuie ținut seama de:

Vîrsta subiectului. Criteriile expuse anterior sînt valabile pînă la vîrsta de 50 ani. După această vîrstă, se permite o toleranță de 10 mg/100 ml în plus pentru fiecare decadă de vîrstă.

Starea de graviditate, care modifică curba normală astfel: 90 mg/100 ml (bazal), 165 mg/100 ml (la 1 oră), 145 mg/100 ml (2 ore), 125 mg/100 ml (3 ore). Doi parametri peste aceste valori indică diabetul zaharat.

Organopatii preexistente care prin perturbarea absorbției sau metabolizării glucozei modifică curba TTGO: gastrectomizați, sindrom de malabsorbție; în aceste situații se indică efectuarea TTG pe cale intravenoasă.

Semnificație. 1. O curbă de tip diabetic, în absența hiperglicemiei bazale și a glicozuriei, certifică prezența diabetului zaharat chimic.

2. O curbă plată este expresia hiperinsulinismului care se întîlnește frecvent în stadiile inițiale ale diabetului zaharat (prediabet, diabet zaharat latent sau chimic). La copii, curba plată este o manifestare fiziologică.

3. O curbă neinterpretabilă sau dubioasă se va repeta după 7—14 zile, cu respectarea regulilor amintite anterior: eventual se execută TTG i.v.

Testul cortizon-glucoză (TTGC) (Testul Fajans-Conn) este un TTG obișnuit, cu deosebirea că bolnavului respectiv i se administrează cîte 50 mg cortizon acetat sau 10 mg Prednison în două prize (cu 12 ore și respectiv 2 ore înainte de efectuarea probei). Dacă bolnavul depășește 80 kg în greutate, doza de cortizon va fi de 62,5 mg/priză.

Indicații și contraindicații. Se indică efectuarea testului cortizon-glucoză în toate cazurile, pînă la 40 de ani, la care se suspectează un diabet zaharat latent (cînd TTGO este normală sau dubioasă). După această vîrstă, proba are valoare incertă, fiind dificil de interpretat. Testul este contraindicat la gravide și copii.

Interpretare. 1. O curbă de tip diabetic se caracterizează prin:

a) Glicemia maximală la 1 oră = 160 mg/100 ml;

b) Glicemia la 2 ore = 140 mg/100 ml.

O curbă de tip diabetic, obținută în condițiile expuse anterior, certifică prezența diabetului zaharat latent.

2. O curbă normală nu exclude însă posibilitatea dezvoltării în viitor a unui diabet zaharat.

Testul de toleranță la glucoză i.v. (Testul Conrad). Testul este indicat în cazul în care, din motive obiective, TTGO nu este posibil. Este vorba în special de bolnavi gastrectomizați sau cu sindrom de malabsorbție. Uneori, testul se execută în scopul unui diagnostic de mare finețe sau pentru cercetare. De fapt, prin această probă, care constă în injectarea i.v. a glucozei și urmărirea variațiilor glicemiei, se stabilește consumul periferic de glucoză. Acesta se exprimă cu ajutorul coeficientului K (coeficientul de asimilare periferică a glucozei sau procentul de glucoză extracelulară captat de țesuturi în decurs de 1 minut) și a coeficientului C (consumul periferic de glucoză în g/kgcorp/oră).

Tehnică. Bolnavul respectă aceleași condiții ca în cazul TTGO. Tehnicile de efectuare a testului sînt diferite. Redăm tehnica utilizată în Clinica de diabet, nutriție și boli metabolice București, care este modificată după Conard.

Dacă greutatea corporală este ⩽75 kg, se injectează 0,66 ml soluție sterilă glucoză 50 g% pe kgcorp. La pacientul cu greutate mai mare de 75 kg, se injectează 50 ml glucoză 50% indiferent de greutatea corporală.

— Se puncționează vena cubitală cu un ac cu mandren, prin care se injectează 1—2 ml heparină, după care, spălînd seringa de mai multe ori cu sînge, se recoltează sînge *à jeun,* care se pune într-un recipient (nr. 1) cu fluorură de sodiu. Se introduce în ac mandrenul pentru a opri curgerea sîngelui și bolnavul rămîne cu acul în venă pe tot timpul probei.

— În brațul opus, se injectează în ritm uniform, relativ repede și într-un timp care să nu depășească 2 minute, cantitatea de glucoză calculată mai sus. În momentul terminării injecției, se fixează indicatorul unui ceas de laborator cu sonerie la 5 minute.

— Se recoltează apoi sînge din 5 în 5 minute (cel mai corect folosind ceasul de laborator) timp de 30 minute, după care se mai face o recoltare la 45 minute și alta la 60 minute de la începerea probei. Aceste prelevări se pun în recipientele notate de la 2—9, cu fluorură de sodiu. Toate recoltările trebuie făcute respectînd strict timpul indicat și, în cazul cînd aceasta nu a fost posibil, se notează exact minutele sau secundele cu care s-a depășit.

— Se verifică urina bolnavului pentru glucoză.

— În recipientele cu sînge numerotate de la 1—9 se dozează glicemia prin una din metodele menționate.

Valorile glicemiilor se înscriu pe o hîrtie semilogaritmică în funcție de timp, sau se calculează logaritmii acestor valori după modelul de mai jos:

Timp (minute)	Val. glicemiei mg/100 ml	Logaritm
0	62	
5	195	2,28003
10	175	2,24304
15	171	2,23300
20	160	2,20412
25	154	2,18752
30	146	2,16435
45	121	2,08279
60	113	2,05308

Valorile logaritmilor se înscriu într-un sistem de axe de coordonate la care pe abscisă se notează timpul, iar pe ordonată valorile logaritmilor glicemiilor (fig. III B.12). Deoarece valorile glicemiilor după injectarea intravenoasă de glucoză scad în mod exponențial, punctele de pe grafic se vor înscrie pe o linie dreaptă. Această linie prelungită pînă intersectează ordonata de la punctul de intersecție dă valoarea logaritmului glicemiei la timpul 0. Este vorba de o valoare teoretică a glicemiei la timpul 0, dacă injectarea și omogenizarea s-ar face instantaneu.

Calcularea constantei K se face după următoarea formulă:

$$K = \frac{\log Gt_1 — \log Gt_{30'}}{30'} \times 2{,}3$$

Exemplu în cazul menţionat:

$$\log \ Gt_1 = 2{,}28$$

$$\log \ Gt_{30'} = 2{,}16$$

$$K = \frac{2{,}28 - 2{,}16}{30} \times 2{,}3 = -0{,}92 \cdot 10^{-2}$$

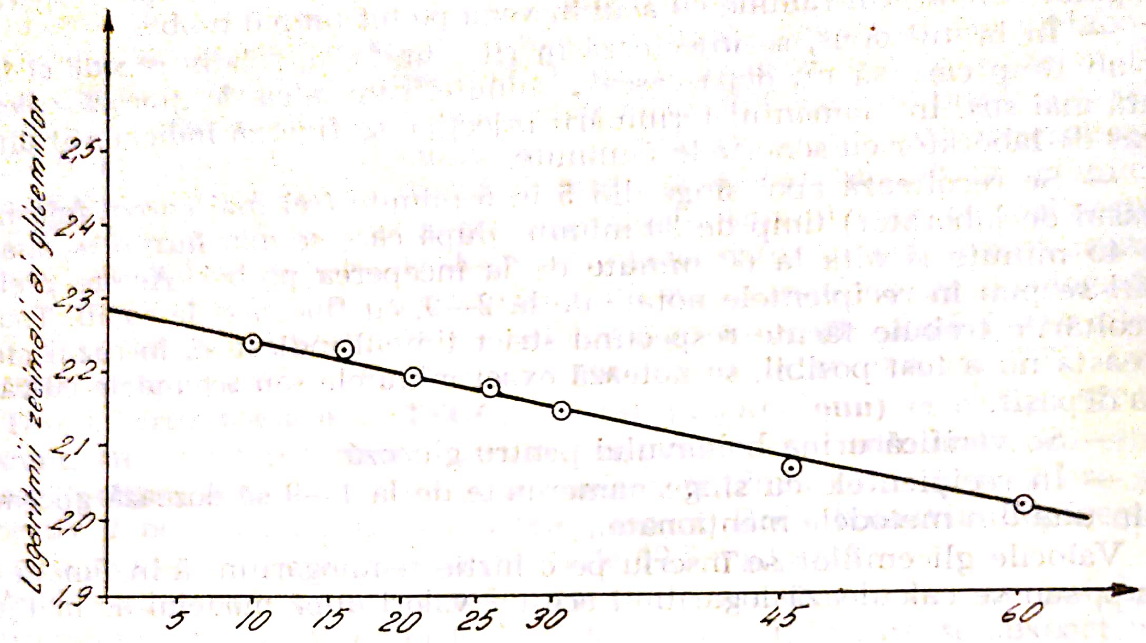


Fig. III B.12 — Testul toleranţei la glucoză pe cale intravenoasă.

Curba fiind descendentă, valoarea lui K este negativă. Pentru uşurarea calculului, unii autori recomandă recoltarea unei probe de sînge la 23′ de la injectarea de glucoză.

În acest caz, formula de calcul a lui K devine:

$$K = \frac{\log Gt_1 + \log Gt_{23'}}{23} \times 2{,}3$$

sau

$$K = \frac{\log Gt_1 + \log Gt_{23'}}{10}$$

2,3 reprezintă factorul de transformare a logaritmilor zecimali în logaritm natural.

Calcularea spaţiului de glucoză. Se foloseşte formula:

$$Sp.gl. = \frac{\text{cantitatea de glucoză injectată în grame}}{\text{glicemia la timpul } t_0 - \text{glicemia } \textit{à jeun}}$$

Exemplu în cazul nostru:

$$Sp.gl. = \frac{24{,}5}{1{,}91 - 0{,}62} = 19{,}1$$

în care greutatea corporală = 74 kg.

glucoza injectată = 49 ml, ceea ce înseamnă 24,5 g glucoză glicemia *à jeun* = 0,62 g/1 000 ml

Logaritmul glicemiei la t_0 este, conform graficului, 2,28.

Din tabelul logaritmic se extrage valoarea glicemiei a cărui logaritm este 2,28. Se găsește cifra de 1,91 care reprezintă glicemia la timpul t_0.

Calcularea constantei C:

$$C = \frac{\text{spațiu glucoză/glicemia la } t_0 - \text{glicemia la } t_{60'}}{60'}$$

În exemplul nostru:

Sp. glucoză = 19

Glicemia la t_0 = 1,91 g/1 000 ml.

Glicemia la t_{60}' = 1,13 g/1 000 ml.

$$C = \frac{19(1{,}91 - 1{,}13)}{60} = 0{,}245$$

Normal = 0,30 g/kg/oră.

Interpretare. 1. Valorile normale ale coeficientului K sînt de $1{,}5-1{,}8 \times 10^{-2}$, iar ale coeficientului C de 0,30±0,012 g/kgcorp/oră.

2. Diabetul zaharat latent se caracterizează prin valori ale coeficientului K de 1,29±0,04 și ale coeficientului C de 0,25±0,02.

3. În diabetul zaharat clinic manifest, se evidențiază următoarele valori: coeficientul K=0,59±0,06 și coeficientul C=0,19±0,01.

4. Factorii care influențează valorile:

a) Excesul de carne și glucoză diminuează coeficientul K;

b) Exercițiul muscular crește coeficientul K;

c) În obezitate, coeficientul K este scăzut;

d) În hepatitele cronice, cirozele hepatice, la gastrectomizații pentru ulcer, valorile coeficientului K sînt de tip diabetic;

e) Se va manifesta prudență în interpretarea rezultatelor probei la bolnavii cu hiperlipoproteinemie tip IIb, III, IV, V, I, în stările postinfarct miocardic (6 săptămîni) și în stările febrile, unde valorile coeficientului K sînt scăzute.

f) Coeficientul K mai este influențat și de tiazidice, salicilați, psihotrope.

Testul cu tolbutamid intravenos. În scopul explorării capacității și vitezei de secreție a insulinei, care este utilă în diagnosticul diabetului zaharat sau a hipoglicemiilor, se utilizează testul cu tolbutamid (Unger-Madison) care constă în injectarea i.v. a tolbutamidului și urmărirea ulterioară a variației glicemiilor.

Tehnică. 1. Bolnavul respectă aceleași condiții ca cele expuse la TTGO.

2. Injectarea i.v. se face în 2—3′, cu doza de 1 g tolbutamid (Rastinon 1 fiolă = 20 ml soluție clorurosodică, 5%).

3. Recoltările se fac la intervale de: 20′, 30′, 40′, 50′, 60′, 90′, 120′ și 180′. Valorile obținute se înscriu pe o curbă (fig. III B.13).

Interpretare. 1. O curbă normală se caracterizează prin scăderea glicemiei la 30—40 minute cu mai mult de 30—35% din glicemia inițială, revenind la normal după 90—120′.

2. O curbă de tip „diabet zaharat“ se caracterizează prin valori mai reduse de 20% la 1 oră și 23% la 2 ore, care apoi revin rapid la normal.

3. În hiperinsulinismul organic, între minutele 30—40 se produce o scădere a glicemiei cu peste 35—40% din valoarea inițială, uneori apărînd fenomene clinice severe de hipoglicemie. Curba nu revine la normal nici după 180′.

4. În hiperinsulinismul funcțional, curba poate arăta aceleași scăderi, după care revine la normal.

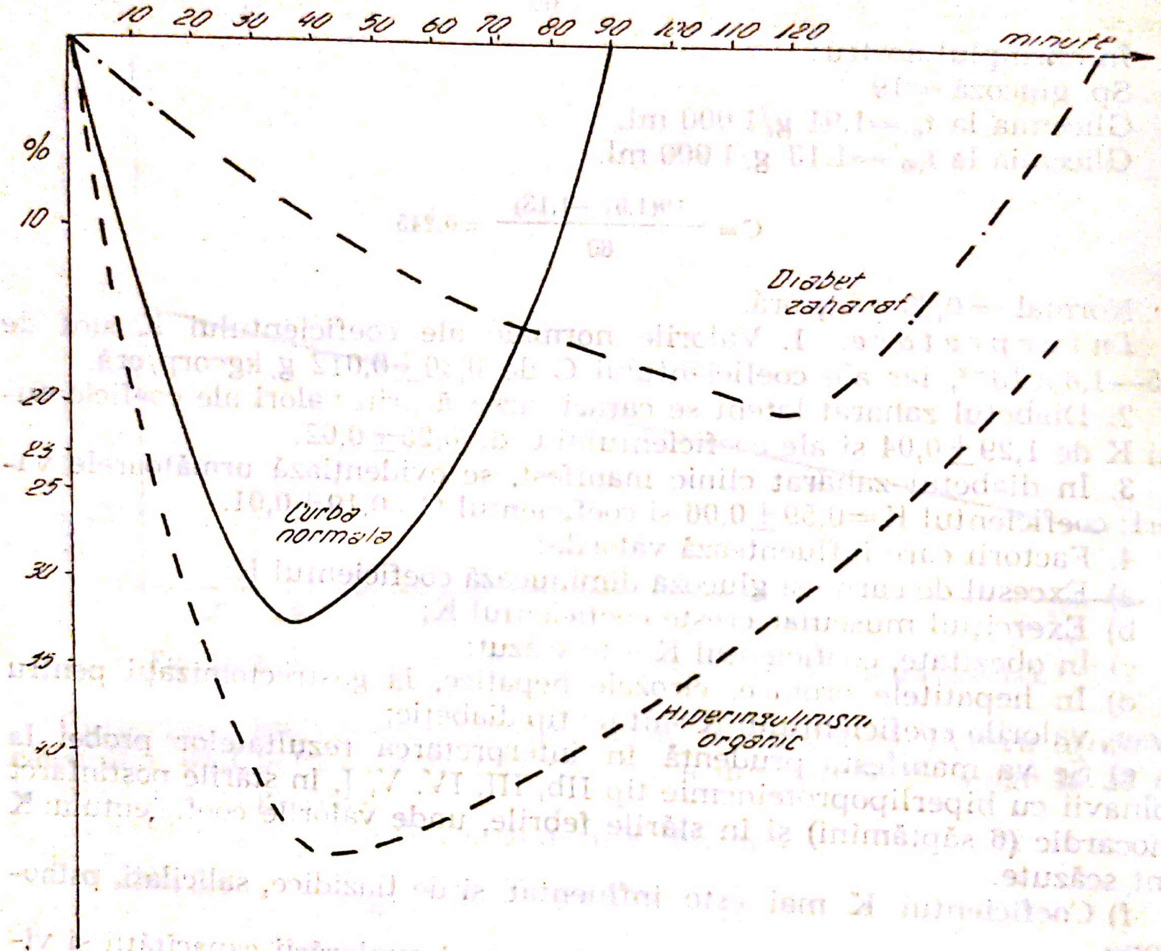


Fig. III B.13 — Testul cu tolbutamid intravenos.

Glicozuria. Determinarea glicozuriei este una din probele biologice importante în diagnosticul diabetului zaharat clinic manifest. Ea este de regulă martorul unei hiperglicemii ce depășește nivelul de 180 mg/100 ml (pragul renal la glucoză).

Tehnică. Glicozuria se determină calitativ și/sau cantitativ în urina totală din 24 ore. Uneori, se recomandă studierea fracțională a glicozuriei pe eșantioane de urină recoltate astfel („profil glicozuric“):

— între micul dejun și prînz;
— la două ore după masa de prînz;
— între aceasta și masa de seară;
— la două ore după masa de seară;
— în timpul nopții.

Metodele folosite pentru depistarea glicozuriei sînt: metoda Nillander, metoda Benedict, metoda Fehling, metoda enzimatică (Clinistix) — calitative și metoda Benedict și metoda Ionescu-Matiu — cantitative.

Metodele calitative (cu excepția celei enzimatice) se bazează pe proprietatea reducătoare a glucidelor urinare față de reactivii care conțin săruri de Cu, Ag, Bi (excepția zaharozei, care nu are proprietăți reducătoare). Deși în marea majoritate a cazurilor în care aceste reacții sînt pozitive și certifică prezența glucozei în urină, nu se poate exclude existența unor alte glucide. Acest factor de eroare este practic îndepărtat prin aplicarea metodei enzimatice. Este vorba de hîrtii de filtru impregnate cu glucozoxidază-peroxidază. Produsul comercial este cunoscut sub numele de „Clinistix". O astfel de hîrtie introdusă într-un eșantion de urină ce conține glucoză (minimum 15—40 mg/100 ml) se va colora în albastru. Citirea se va face după 1′. Este necesar să se respecte regulile legate de conservarea benzilor.

Metodele cantitative de dozare a glicozuriei se bazează pe același principiu ca și cele calitative, motiv pentru care sînt posibile aceleași erori (dozarea concomitentă și a altor glucide). În prezența unei glicozurii mari, rezultatele nu pot fi puse la îndoială. Dar, în interpretarea unei glicozurii sub 5/g/24 ore, se impune prudența*. O dozare semicantitativă se poate efectua cu ajutorul Clinitest-ului, metodă tot enzimatică, asemănătoare Clinistix-ului.

Interpretare. 1. Glicozurii prezente în mod constant la un bolnav, alături de hiperglicemie bazală, permit diagnosticul de diabet zaharat clinic manifest.

2. O hiperglicemie peste 180 mg/100 ml neînsoțită de glicozurie indică un diabet zaharat clinic manifest la care este prezentă o nefropatie.

3. În cadrul metodelor bazate pe reacții reducătoare, se pot obține reacții fals pozitive în următoarele circumstanțe:

a) Existența melituriilor, adică prezența în urină a altor glucide decît glucoza, în cadrul unei erori înnăscute de metabolism (pentozuria esențială, fructozuria esențială, intoleranță ereditară la fructoză și galactoză) sau în alte circumstanțe (lactozuria din sarcină și lactație sau galactozuria din hepatopatii). Metodele bazate pe glucozoxidază, pot diferenția aceste meliturii de glicozurie.

b) Bolnavul a consumat vitamină C sau a fost tratat cu doze mari de penicilină, streptomicină, oxitetraciclină, dextran.

c) În urină, sînt prezente în cantitate mare și alte substanțe reducătoare: glicuronide, acid uric și urați, fenoli, creatinină, acid homogentizinic.

4. Glucidele pot să apară în urină și în situații neetichetate ca diabet zaharat:

a) Diabetul renal caracterizat prin glicozurie, glicemie și TTGO normale

b) Glicozuria de sarcină

c) Glicozuria alimentară

d) Endocrinopatii

---

* Se indică, în acest caz, investigarea melituriilor cu teste adecvate.

e) Boli ale sistemului nervos central

f) Infecții, intoxicații, asfixie.

Totuși, este greu de exclus în aceste cazuri existența diabetului zaharat în stadiile sale preclinice. Cea mai logică atitudine cînd există incertitudini este observarea în continuare a bolnavilor.

Determinarea corpilor cetonici în urină. În mod normal, corpii cetonici (acetona, acidul beta-hidroxibutiric și acidul acetilacetic) sînt oxidați, așa încît numai o foarte mică cantitate (nedecelabilă prin metode obișnuite) este prezentă în urină. În eventualitatea în care nivelul lor sanguin crește, datorită hipercetogenezei hepatice, ei apar în urină (cetonurie). Există metode de determinare cantitativă a cetonuriei (normal 1,5—3,5 mg/100 ml), cît și de determinare calitativă. Cea mai cunoscută este metoda calitativă Legal-Imbert.

Tehnică. 1. Se recoltează urina din 24 ore sau cea dintr-un alt interval de timp.

2. Într-o eprubetă se măsoară 10 ml urină filtrată, se adaugă 10—15 picături de reactiv Legal-Imbert (proaspăt preparat) (nitroprusiat de sodiu 5 g, acid acetic glacial 50 ml și apă distilată pînă la 100 ml), apoi se lasă să se scurgă ușor pe pereți 1 ml amoniac concentrat.

După aproximativ 1″, la nivelul de separație a celor doi reactivi apare un inel violet, care semnalează prezența corpilor cetonici.

Interpretare. 1. Prezența cetonuriei în diabetul zaharat este echivalentă cu decompensarea metabolică (cetoacidoza).

2. În afara diabetului zaharat, cetonuria mai apare în inaniție, febră, diaree, vărsături, hepatopatii grave.

3. Reacții fals pozitive sînt date de prezența în urină în cantitate mare de creatinină, aloe, fenolftaleină. Prin fierberea urinii, aceste substanțe dispar, iar reacția devine negativă.

Proba postului. Pentru a se diagnostica hipoglicemiile, se utilizează uneori „proba postului“.

Tehnică. Bolnavul este pus timp de trei zile la un regim de zero calorii (va ingera doar lichide).

Se determină glicemia de cîteva ori pe zi, mai ales în cazul în care apar fenomene clinice de hipoglicemie.

GENERALITĂȚI PRIVIND CLINICA DIABETULUI ZAHARAT

Forme de debut. Stadiile premergătoare ale diabetului rămîn de cele mai multe ori nedescoperite, boala apărînd brusc și nu rareori prin comă inaugurală în diabetul de tip juvenil. În diabetul de maturitate, evoluția pînă la apariția simptomelor clinice durează în schimb decenii. Debutul este adesea insidios precedat de o scădere treptată a toleranței la glucoză pe perioade de luni și ani.

Krall, citînd pe White, arată că pe un studiu făcut pe 1 488 de bolnavi, la 86% din adulți (și numai la 35% dintre copii) debutul a fost nedefinit, insidios, prelungit; la 9,4% din adulți și 44% din copii debutul a fost considerat gradat (de la o săptămînă la două luni); la 2,7% din adulți și la

18% din copii debutul a fost rapid (pînă la 6 zile); debutul brusc (diagnostic făcut în timp de 24 de ore) a fost întîlnit la 1,9% din adulți și la 3% din copii. Latența diabetului este adesea ilustrată de apariția bolii la părinții și bunicii copilului, care au făcut diabetul de mai mult timp.

Pe o statistică de 4 074 de cazuri, debutul între decadele a VIII-a și IX-a de viață a fost întîlnit la 2,5% din cazuri, în contrast cu prima decadă (3,9% din cazuri).

Tabloul clinic. Apariția simptomelor tipice de diabet zaharat permite stabilirea cu ușurință a diagnosticului. Simptomele cardinale sînt: polidipsia, poliuria, polifagia. Deseori apare însă numai un simptom. Astfel, poliuria marchează frecvent diabetul zaharat acut dezechilibrat, dar ea nu este specifică acestuia. Setea intensă nu are valoare dacă nu se însoțește de o diureză foarte mare. Unii pacienți beau des, dar nu mult, alții prezintă polakiurie, nu poliurie. Persoanele corpolente, obeze, care lucrează în anotimpul cald, pierd mari cantități de lichide prin transpirație. Există și bolnavi nediabetici cu poliurie și polidipsie: bolnavi cu insuficiență renală cu izostenurie sau bolnavi cu diabet insipid. În diabetul zaharat, poliuria, concomitentă cu polidipsia, trebuie să coexiste cu hiperglicemie și glicozurie. Poliuria se întîlnește în circa 75—80% din cazurile cu diabet, este în general moderată (în jur de 2—5 l/24 de ore) și numai în formele grave poate să ajungă la 15—20 l/24 de ore.

Polifagia este mai puțin frecventă și mai puțin precoce. Bolnavul continuă să slăbească, deși cantitativ el ingerează mult. Pierderea în greutate, semn important în diabetul insulinodependent, poate varia de la 5—6 pînă la 20—30 kg într-un interval relativ scurt.

Astenia fizică și psihică, anxietatea, starea de deprimare, impotența sexuală etc. nu au importanță diagnostică, dacă sînt apreciate izolat, ci numai în asociere cu glicozuria și hiperglicemia *à jeun*.

Adeseori, mai ales în formele de diabet insulinodependent, boala este revelată de diverse manifestări: o infecție cutanată rebelă la tratament, un prurit genital persistent și supărător, tulburări de vedere, tulburări neurologice (polinevrite) sau chiar de unele modificări degenerative vasculare. De aceea, această formă apreciată înainte benignă, stenică, este considerată astăzi ca una dintre formele de diabet deosebit de serioase, datorită diagnosticului tardiv și, uneori, neglijării situației de către medic și bolnav.

Anamneza are un rol important pentru orientarea spre diagnosticul de diabet zaharat, mai ales cînd simptomatologia este neclară, polimorfă.

O anamneză familială negativă nu exclude un diabet zaharat. O atenție deosebită trebuie acordată eventualelor antecedente din viața bolnavului (macrozomie, accidente obstetricale, glicozurie de sarcină la femeie, infecții cutanate, impotență etc.).

Diagnostic. Glicozuria este un semn foarte important, dar trebuie totdeauna interpretată critic.

Glicozuria renală este găsită destul de des concomitent cu o glicemie normală. Noi am întîlnit-o în 2,15% din cazurile cercetate. Fromantin ajunge recent la concluzii similare pe cercetări făcute la tineri.

Diabetul renal este expresia unei tulburări specifice — retroresorbția glucozei în tubul renal proximal. Această anomalie se însoțește rar de poliurie. Glicozuria renală se poate complica, în timp, cu un diabet zaharat. Aceasta nu înseamnă că diabetul renal poate trece într-un diabet zaharat.

În diagnosticul diferențial cu glicozurie renală trebuie avute în vedere criteriile lui Marble: glicozurie cu glicemie normală; eliminarea de glucoză independent de aportul de glucide; aportul de glucoză nu influențează glicemia; identificarea în urină și a altor zaharuri, în afară de glucoză; valori normale la proba de încărcare cu glucoză și excluderea unui diabet zaharat în cel puțin 3 ani de la instalarea glicozuriei.

Este important din punct de vedere practic să se distingă glicozuriile renale și așa-zisele glicozurii intermitente care apar postprandial sau după o încărcare. Subiecții cu o glicozurie intermitentă dezvoltă, cu timpul, un diabet zaharat. La aceștia trebuie efectuat TTG. Există și o glicozurie fiziologică, care nu depășește 15 mg‰ și care nu poate fi identificată cu metodele curente.

Prognosticul unei glicozurii renale este bun. Nu este necesară o terapie specială.

Glicozuria de sarcină se datorează creșterii filtrării glomerulare a glucozei drept consecință a augmentării irigării renale. Deoarece retroresorbția de glucoză nu crește proporțional, apare glicozuria. O astfel de glicozurie se descoperă la circa 20% din gravide. Dacă se recurge la proba de încărcare cu glucoză, procentul crește la 90%. De reținut că o glicozurie de sarcină este susceptibilă de a fi interpretată ca expresia unui diabet zaharat pînă cînd TTG exclude diabetul zaharat.

Alte glicozurii care pot preta la greșeli de diagnostic sînt generate de eliminarea prin urină a fructozei, galactozei, lactozei, pentozelor. Fructozuria esențială este inofensivă, iar prezența de galactoză în urină se întîlnește, mai ales, în copilărie. Lactozuria poate fi descoperită mai ales la lăuze și este nesemnificativă, ca și pentozuriile esențiale.

Forme clinice. Întrucît diabetul zaharat al copiilor, adolescenților și bătrînilor va fi discutat separat, vom prezenta numai formele netratate în altă parte a volumului de față.

Diabetul de tip I (diabetul insulinodependent). Acest tip corespunde diabetului slab, descris de autorii clasici sau diabetului consumptiv, descris de Rathéry. De obicei, apare la subiecți tineri, sub 40 de ani. Debutează cu brutalitate, manifestîndu-se uneori de la început ca un diabet grav, prin triada poliurie, polidipsie, polifagie, asociată cu pierderea rapidă în greutate, astenie. De la început pot fi prezente sindroamele de hiperglicemie cetoacidoză și de denutriție azotată. Glicemia *à jeun* atinge cifre ridicate, iar glicozuria este abundentă.

Este aproape totdeauna imposibil de echilibrat numai prin regim, insulina fiind indispensabilă.

Sindromul de denutriție azotată se traduce prin pierdere în greutate, cu deperdiție azotată între 1 și 5 g/zi. Denutriția azotată se însoțește de un metabolism defectuos al substanțelor albuminoide, iar principalele caracteristici ale sale sînt amoniuria, aminoacidemia, excreția exagerată de azot coloidal, scăderea raportului azotemic și exagerarea coeficientului de imperfecție ureogenică. Sindromul de denutriție azotată coincide cu sindromul de cetoacidoză. Coma derivă din agravarea progresivă a acidozei.

Cu insulină se reușește echilibrarea acestor bolnavi.

Tipul I pare a fi heterogen din punct de vedere genetic. Determinanții genetici par a avea rol important la majoritatea pacienților, avînd ca expresie creșterea sau descreșterea frecvenței anumitor antigene de histocompatibilitate (HLA) pe cromozomul 6. Răspunsul imun anormal și autoimunitatea par să aibă rol etiologic, iar anticorpii anticelulă insulară sînt frecvent întîlniți. Este adesea interpretat ca o boală autoimună.

Diabetul de tip II (diabetul insulinoindependent obez, sau non-obez), este un diabet cu caracter benign, care evoluează fără cetoacidoză și fără denutriție azotată. Apare tîrziu, în jurul a 40—50 de ani. Se întîlnește la obezi și la neobezi. Debutează insidios și numai rar intervine un element care să atragă atenția, cum este polidipsia. Uneori, poliuria cu caracter nocturn neliniștește pe bolnav. Alteori, diabetul este pus în evidență printr-o complicație ca: prurit vulvar, balanită, astenie genitală cu pierderea libidoului la bărbat și frigiditate la femei, tulburări ale ciclului ovarian, eczemă sau piodermită, căderea dinților, carii dentare multiple sau pioree alveolară, furunculoză repetată, nevralgie tenace — ca sciatica — scădere subită a vederii, cataractă precoce sau retinită, plăgi cu cicatrizare dificilă, claudicație intermitentă, gangrenă.

Glicozuria bolnavilor este variabilă, depinzînd de toleranța și ingestia de glucide. Toleranța depășește totdeauna 50 g, atingînd cifre mai ridicate.

Echilibrul azotat este perfect menținut. Nu există acidoză și rezerva alcalină este foarte rar anormală. Rareori, în cazuri de dezechilibru alimentar grav, dacă intervin boli intercurente (infecții, intoxicații, traumatisme, anestezie, intervenții chirurgicale, surmenaj fizic, *stress*, sarcină) apar acidoza și cetoza. Infecțiile au mai ales un rol important în agravarea bolii.

Se poate întîlni o insulinemie normală, crescută moderat, hipoinsulinemie sau insulinemie normală+insulinorezistență.

Pare a avea o bază genetică mult mai puternică decît diabetul zaharat de tip I. Amprenta familială pare a fi mai frecventă (ne referim la diabetul zaharat de tip MODY (Maturity Onset Type Diabetes of the Young). Diabetul se remite adesea prin slăbire.

Nu s-au găsit tipuri caracteristice de agregare HLA și nici anticorpi anticelule insulare.

Diabetul renal se traduce printr-o glicozurie discretă, neinfluențată de regimul alimentar și independentă de glicemie, care poate fi în limite normale. La originea sa se găsește o scădere a pragului renal, prin diminuarea reabsorbției tubulare a glucozei filtrate prin glomeruli datorită reducerii capacității de fosforilare a celulelor tubulare. Din acest motiv, majoritatea autorilor nu-l menționează ca un diabet propriu-zis.

În practică, noțiunea de diabet renal nu este însă atît de bine conturată, fiind intricată în grade variabile cu diabetul zaharat. Aceasta este și cauza pentru care alți autori consideră diabetul renal ca fiind o stare de diabet potențial. De aceea, deși glicozuriile frecvent întîlnite la populația sănătoasă contrazic acest lucru, îl menținem în continuare la acest subcapitol.

Diabetul iatrogen, frecvent întîlnit în ultimul timp, reprezintă consecința unui regim defectuos sau a unui tratament inadecvat. Sînt de menționat aici formele de diabet steroidic și tiazidic.

a) *Diabetul steroidic* prezintă mai multe forme clinice:

— Glicozuria izolată, fără scăderea toleranței la glucoză, fără hiperglicemie *à jeun*, care dispare după întreruperea corticoterapiei. Frecvența sa variază între 2,7% și 33% din bolnavii tratați cu corticoizi. El s-ar datora scăderii pragului renal la glucoză (diabet renal) (Conn). Este o manifestare minoră, care nu necesită nici o măsură profilactică.

— Diabetul steroidic propriu-zis, cu hiperglicemie, glicozurie, acetonurie, evoluează cu scăderea toleranței la glucoză, hiperglicemie *à jeun*, glicozurie marcată. Reîntoarcerea la normal este totdeauna posibilă după 20—130 de zile de la întreruperea tratamentului, fie spontan, fie prin introducerea unui regim alimentar și insulină. Aceste stări de diabet tranzitoriu se grefează, mai ales, pe afecțiunile hepatice, chiar în absența unui prediabet în antecedente.

— Diabetul steroidic insulinorezistent, cu hiperglicemie, glicozurie, rezistent la insulină, recunoaște frecvent antecedente diabetice, iar cazurile sînt destul de rare. Foarte rar se ajunge la un diabet definitiv, realizînd așa-numitele forme de diabet metaterapeutic. Toți autorii sînt de acord asupra faptului că nu există categoric antecedente diabetice evidente la aceste cazuri.

Diabetul steroidic se diferențiază de diabetul zaharat prin următoarele caracteristici: 1. circumstanțe de apariție (apare în timpul sau după administrarea de corticoizi); 2. toleranța la glucide este normală sau ușor scăzută; 3. tulburările în metabolismul glucidic apar datorită unei creșteri a acțiunii enzimelor ce participă la gluconeogeneză; 4. are particularități biologice (hiperglicemie moderată; glicozurie importantă, nejustificată de valorile glicemiei; bilanț azotat negativ; supraîncărcare glicogenică hepatică; insensibilitate relativă la insulină; lipsa acidozei și acetonuriei, chiar la glicemii și glicozurii foarte mari); 5. absența manifestărilor vasculare degenerative; 6. se reduce și dispare, în majoritatea cazurilor, odată cu suspendarea corticoterapiei; 7. nu îmbracă forme grave decît în cazuri cu totul excepționale și atunci există totdeauna o stare prediabetică sau un diabet latent în antecedente: agravează însă un diabet zaharat prin insuficiență insulinică.

b) *Diabetul tiazidic* se datorează acțiunii hiperglicemiante a diureticelor tiazidice.

O tulburare a metabolismului glucidic, revelată prin diminuarea toleranței la glucoză, a fost găsită la 76,4% din bolnavii studiați de noi, care au fost supuși unui tratament intens și prelungit cu tiazide. Dintre aceștia, 41% prezentau valorile coeficienților K și C situate în zona diabetului zaharat clinic manifest.

Deși în majoritatea cazurilor această formă de diabet este reversibilă după un timp variabil de la încetarea administrării medicamentului, există cazuri, ca și în lotul cercetat de noi, cînd diabetul zaharat rămîne definitiv.

Boala are un caracter benign, se însoțește rar de tulburări clinic manifeste și necesită regim alimentar și suprimarea diureticului, care sînt adesea suficiente și numai rar insulinoterapie.

Cu ajutorul diazoxidului (benzotiadiazină nediuretică) s-a confirmat ipoteza de acțiune a tiazidelor. Hiperglicemia posttiadiazinică este rezultatul interacțiunii a doi factori: 1. hipersecreția de catecolamine tisulare (Tabachnick, Mincu) cu efect hiperglicemiant și 2. acțiunea frenatoare directă asupra insulinosecreției la nivelul celulelor beta din insulele Langerhans (Loubatières).

Diabetul instabil este un diabet cu oscilații glicemice importante, ample, anarhice, adesea fără o periodicitate definită. Oscilațiile fiziologice postprandiale au o mare amploare, sînt mai puțin coordonate, mai neprevăzute. Instabilitatea se întîlnește, mai ales, la cei cu diabet slab cetozic și mai mult la copii decît la adulți.

În general, la adulți este vorba de un diabet slab, însă se semnalează și posibilitatea unui diabet cu obezitate. În aceste cazuri sînt diabetici poliurici, polidipsici, polifagici, cu glicemie inițială și glicozurie crescute. Adesea debutează prin comă. Unii bolnavi fac cetonurie pasageră, alții come, alții prezintă hipoglicemie discretă sau chiar convulsii mari. Perioadele de hipoglicemie se pot succeda cu cele de cetoză într-un timp scurt (în aceeași zi). Unii diabetici sînt instabili în toată perioada nictemerală, alții numai dimineața, după masă sau noaptea. Instabilitatea nu este o stare definitivă și reglarea poate surveni după cîteva luni.

În rezumat, caracteristicile acestor bolnavi sînt: 1. marea variabilitate a glicemiei, care poate oscila între 0,55 și 4 g% în foarte puțin timp, fără corespondență obligatorie între cantitatea glicemiei *à jeun* și glicozuria din 24 de ore; 2. tendința frecventă la cetoză (cetonuria trebuie căutată frecvent); 3. variația reacției glicemiei la aportul glucidic; 4. variația necesităților cotidiene de insulină și variabilitatea sensibilității la insulină; 5. particularitățile comei diabetice și hipoglicemiei.

Cu toată lipsa de gravitate aparentă, instabilitatea diabetului duce foarte des la un sfîrșit letal.

Diabetul instabil se observă mai mult la diabeticii tratați cu insulină, mai ales la copii, adolescenți și adulții tineri. Nu apare însă la cei care urmează un regim cu doze reduse de insulină. După opinia lui Planchu, diabetul instabil este de două ori mai frecvent înainte de 40 de ani, decît după. Instabilitatea se poate observa din primii ani de evoluție a diabetului, însă este mai frecventă după 5—10 ani, fiind determinată de următoarele circumstanțe etiologice:

1. Cauze evidente și clasice de instabilitate: tuberculoză pulmonară activă, hipertiroidie, infecții acute, traumatisme și intervenții chirurgicale.
2. Factori care țin de greșelile bolnavului sau ale anturajului: abuzuri alimentare, neglijență în tratament, surmenaj fizic și psihic.
3. Factori psihici (*stress*, neliniște, șocuri afective sau emotive).
4. Factori endocrini (hipercorticism).
5. Factori obstetricali, menstruali (sindromul premenstrual, ca și sarcina se pot însoți de instabilitate).
6. Erori terapeutice.

Chiar în cazurile cu diabet slab instabil, există erori de regim (prea larg). Diabetul tolerează mai puțin pîinea și biscuiții decît cartofii, morcovii și mazărea. Aceeași cantitate de glucide nu dă aceeași reacție în diabetul instabil (prima măsură este suprimarea pîinii).

Excesul de insulină este, de asemenea, o cauză. Unii bolnavi devin instabili la doze mici, alții rămîn stabili la doze masive.

Un rol deosebit îl au și greșelile terapeutice. Regimul prea larg, excesiv sau din contră, prea sever, schimbarea tipului de glucide administrate, supradozarea insulinei și consecutiv efectul Somogy — toate acestea trebuie căutate și îndepărtate. Axioma că „mai degrabă trebuie tratată instabilitatea medicului, decît instabilitatea bolii“ rămîne valabilă în cele mai multe dintre cazuri.

Diabetul lipoatrofic. În 1951, Lawrence a descris sub numele de diabet lipoatrofic un sindrom rar întîlnit, caracterizat prin: 1. diabet zaharat fără tendință la cetoză, insulinorezistent; 2. hiperlipemie intensă, ocazional însoțită de xantomatoză cutanată; 3. lipoatrofie generalizată care interesează toate depozitele de grăsime de suprafață și din profunzime; 4. steatoză cu hepatomegalie și, în stadii finale, ciroză; 5. creșterea metabolismului bazal.

Pînă la observația publicată de Pavel și colab. în 1964, se cunoșteau 12 cazuri de diabet lipoatrofic, apărute la vîrste diferite (între 3 și 50 de ani), cu predominență la sexul feminin.

Patogenia sindromului este neclară. Lawrence consideră că diabetul lipoatrofic nu se datorează deficitului de insulină, ci, mai ales, deficitului unui hormon necunoscut (hormonul lipopexic) sau poate excesului de hormon mobilizator al grăsimilor. Această ultimă eventualitate a fost studiată recent, dar rezultatele obținute nu au putut fi reproduse.

Bazîndu-se pe datele din literatură și pe studierea unui caz clinic, Pavel consideră că tulburarea metabolismului lipidic pare să survină înaintea instalării diabetului zaharat și înaintea instituirii oricărui tratament hormonal (insulină). Deși există observații asupra unor cazuri în care au apărut lipoatrofii în diferite părți ale corpului în care nu s-a injectat nicicînd insulină, nu s-a vorbit niciodată de o lipoatrofie generalizată postinsulinică.

Tulburarea inițială a metabolismului lipidic poate forța apariția unei stări hiperglicemice. Lawrence compară diabetul lipoatrofic cu diabetul obezilor (așa-zisul diabet lipopletoric). Studiile cu glucoză marcată au arătat de mult că insulina împinge glucoza nu numai spre formarea de glicogen, dar, cu aceeași viteză, și spre formarea de grăsimi de depozit. La obezii care devin hiperglicemici, aceasta ar avea loc datorită faptului că una dintre căile metabolice ale glucozei este greu accesibilă. În cazul diabetului lipoatrofic, incapacitatea de fixare a lipidelor în țesuturi ar avea același efect. S-ar putea vorbi despre instalarea unei stări de tipul diabetului prin contrareglare și atunci insulinorezistența și-ar găsi și ea o explicație.

În diabetul lipoatrofic ar fi deci vorba de un diabet lipidic, diagnosticul de diabet lipoatrofic nefiind decît un diagnostic morfologic terminal. Acesta se comportă la început ca un diabet lipidic ce poate fi punctul de plecare al unui diabet zaharat insulinorezistent și fără tendință la cetonemie, din cauza epuizării rezervelor lipidice. Evoluția ulterioară a sindromului către xantomatoză cutanată, steatoză hepatică și, eventual, ciroză hepatică este, de asemenea, consecința tulburărilor metabolismului lipidic.

Rămîne de precizat dacă sectorul determinant în acest sindrom este sectorul lipidelor circulante sau sectorul hepatic, datorită steatozei acestui organ (reductibilă prin regimul fără grăsimi) — consecință a unei inhibiții parțiale a utilizării hepatice a glucozei.

În privința tratamentului, s-au semnalat ameliorări sau vindecări prin regim hipolipidic (rație de lipide sub 15 g/zi).

În afara sindromului lipoatrofic, s-a descris și un sindrom mioatrofic, caracterizat prin mioatonie și obezitate (diabetul Prader-Labhart-Willi)

DIABETUL ZAHARAT ȘI SARCINA

INFLUENȚA SARCINII ASUPRA DIABETULUI ZAHARAT

Tulburări ale homeostaziei glicemice la femeia sănătoasă însărcinată. Diabetul gestațional. Pe măsura avansării unei sarcini, la femeia nediabetică apar unele modificări în mecanismele responsabile de menținerea homeostaziei glicemice.

Funcția secretorie a celulelor beta pancreatice crește. Ele reacționează cu mai multă sensibilitate la stimulul „glucoză" decît la alți stimuli. Secreția bazală de insulină plasmatică determinată dimineața *à jeun* este crescută. Cercetările lui Rosenlocher și Hellman (cit. de 18), confirmă, prin găsirea unei hiperplazii de celule beta și a creșterii numărului de granulații din aceste celule, această hiperfuncție secretorie.

Cercetările experimentale ale lui Grodsky (13) arată că o concentrație periferică de glucoză de 50 mg% este suficientă pentru a stimula la femeia gravidă nediabetică secreția de insulină. Se observă și o creștere a ILA și IRI în sînge (1).

În paralel cu această hipersecreție de insulină, se observă o scădere a sensibilității periferice la insulină, în comparație cu ceea ce se constată înainte și după sarcină. Necesarul de insulină crește în cursul sarcinii ajungînd la un maximum între a 36-a — a 40-a săptămînă (2). La femeile nediabetice această reducere a sensibilității la insulină este compensată prin creșterea producției de insulină. Acest fapt explică de ce incidența diabetului crește cu vîrsta femeii însărcinate și de ce mamele cu mulți copii sînt predispuse la diabet. Murphy (21) arată că 50% din mamele cu peste 10 copii devin diabetice. Dintre gemenele univiteline au făcut diabet cele care au avut un număr mare de sarcini (9). Astfel se explică de ce femeile cu diabet latent pot să ajungă în cursul unei sarcini la diabet zaharat clinic manifest.

Creșterea secreției de insulină endogenă, precum și creșterea necesarului de insulină la gravide se datorează în mare parte nivelului crescut al secreției unor hormoni în cursul sarcinii, hormoni antagoniști ai insulinei.

Estrogenii și progesteronul sînt la originea hiperplaziei de celule beta și au drept urmare hiperinsulinismul. Hipersecreția de glucocorticoizi și hormonul lactogen placentar uman (HPL) ar fi responsabilă de diferența observată între răspunsul periferic la insulină și creșterea sensibilității la glucoză a celulelor beta. HLP, asemănător imunochimic cu STH, crește brusc în plasma gravidelor începînd din a 8-a săptămînă de sarcină (odată cu atingerea maximului de secreție a gonadotrofinei corionice) și scade la fel de brusc la 6—8 ore după naștere (5). Prolactina (PRL) joacă și ea un rol în metabolismul glucozei (12). Măsurată *à jeun* în condiții bazale, PRL se găsește la valori între 36—530 ng/ml cu o medie de 129 ng/ml±39 (față de normalul de 20 ng/ml). Capacitatea secretorie a celulelor beta la sfîrșitul sarcinii pare să fie determinată de către PRL.

Un alt fapt demonstrat recent este că în sarcină activitatea crescută a celulelor B (beta) se asociază cu scăderea activității celulelor A (alfa), deci cu secreție scăzută de glucagon.

Ca o consecință imediată, curba de hiperglicemie provocată peroral a femeii nediabetice însărcinate se modifică, dobîndind aspectul pe care l-a sesizat O'Sullivan și Mahan (22). Curba normală după cercetările acestora arată următoarele valori: 90 mg% *à jeun;* 170 mg% la o oră; 145 mg% la 2 ore și 125 mg% la 3 ore după administrarea a 100 g glucoză peroral. Chiar depășirea unui singur parametru menționat indică o alterare patologică (diabet gestațional). Diabetul gestațional se menține atît timp cît durează sarcina și dispare ulterior. După unii autori, peste 50% din gravidele cu o asemenea situație au făcut diabet zaharat în următorii 2 ani de la naștere (13). Diabetul gestațional intră astfel în cadrul MTGA (noua clasificare O.M.S.), Tipul de curbă hiperglicemică gestațională se găsește din a III-a lună de sarcină și corespunde cu instalarea maximului de secreție cortizonică fiziologică. Aceasta explică asemănarea dintre curba de hiperglicemie provocată la femeia neînsărcinată și proba Fajans-Conn (13).

Unii autori (6) consideră că hiperglicemia provocată oral este inutilă la femeia însărcinată, din cauza diverselor tulburări de sarcină (scăderea timpului de evacuare gastrică, scăderea motilității intestinale, creșterea insulinemiei, hormoni steroizi etc.). Bejamin și Kasper (1) recomandă testul i.v. de toleranță la glucoză ca avînd o valoare practică mai mare. Totuși, Comitetul de experți O.M.S. pentru diabetul zaharat a reținut și propus, în 1980, pentru definirea diabetului gestațional criteriile de depistare indicate și verificate de O'Sullivan și Mahan.

O gravidă cu glicozurie nu este obligatoriu diabetică; dar nici glicozuria de gestație nu trebuie considerată fiziologică (19). Primul test care trebuie făcut într-o astfel de situație este recoltarea unei glicemii la două ore după masă. Dacă aceasta depășește 150 mg%, diagnosticul de diabet zaharat este justificat și terapia cu insulină (plus dietă) se impune. Dacă glicemia este la limită sau dacă femeia prezintă în antecedente elemente de prediabet (modificări ale toleranței la glucoză „anterioare" sau „potențiale", ca rude diabetice, nașteri de feți macrozomi sau morți, avorturi spontane neexplicabile, toxemie gravidică, hidroamnios, obezitate, diabet renal etc.), trebuie practicată o hiperglicemie provocată (19). Chiar în cazul cînd curba de hiperglicemie provocată are un aspect plat (cu glicemie sub 110—120 mg%), denumirea de „glicozurie benignă de sarcină" nu este justificată, prezența sa sugerînd un prediabet. Adesea, această situație se asociază cu o tendință crescută la nașteri premature și cu apariția pînă la urmă, în cursul unei sarcini ulterioare, a unui diabet zaharat clinic manifest. Jhin (cit. de 18) arată că 60% dintre femeile cu glicozurie tranzitorie în cursul sarcinii devin diabetice într-un interval de 1 pînă la 25 ani după naştere. Cu 4 săptămîni înainte de naştere şi în perioada de lactaţie, glicozuria trebuie diferenţiată de galactozuria fiziologică, care interferează testele urinare bazate pe oxidază (18; 19).

Sarcina şi acţiunea sa asupra diabetului. În prima jumătate a sarcinii, apare o ameliorare a toleranţei la glucoză în diabetul insulinodependent, care s-ar datora utilizării glucozei de către placentă (27). Ameliorarea toleranţei se manifestă prin creşterea frecvenţei şi severităţii hipoglicemiilor. Mai tîrziu, toleranţa scade, nevoia de insulină creşte şi apare tendinţa la cetoacidoză. Efectele diabetogene ale sarcinii se datorează efectelor antagonice periferice ale insulinei, lipolizei şi cetogenezei. Secreţia progresivă de HPL joacă şi ea un rol important.

Diabetul zaharat clinic manifest îşi agravează adesea evoluţia în cursul sarcinii. Din acest motiv, înainte de descoperirea insulinei majoritatea diabeticelor care rămîneau gravide decedau rapid prin comă cetoacidozică. La un procent de 62—65% din diabetice, se impune creşterea cantităţii de insulină administrată, la 25% nevoile de insulină rămîn aceleaşi, iar în restul cazurilor cantitatea de insulină trebuie chiar redusă (23). Dacă diabetica înainte de sarcină se compensa numai cu regim alimentar şi hipoglicemiante orale, în cursul sarcinii se impune introducerea insulinei.

În unele sarcini, apare o polidipsie cu poliurie nejustificată de prezenţa unei glicozurii, fapt care pune problema unui diabet insipid. Adeseori, se asociază diabetul zaharat preexistent cu un diabet insipid.

O importanţă considerabilă în impactul diabet—sarcină o are vîrsta de debut a diabetului, durata bolii şi prezenţa sau lipsa complicaţiilor cronice ireversibile (macro- şi microangiopatia diabetică). În acest sens, în scopul aprecierii prognosticului, White (29) propune o clasificare după care se poate aprecia prognosticul şi evoluţia bolii (tabelul III B.10).

Tabelul III B.10

Clasificarea diabetului în sarcină
(după White, 29)

Clasa	Vîrsta de debut a bolii	Durata diabetului	Prezenţa micro-/macro-angiopatiei	Tratament cu insulină
A	—	—	—	—
B	>20	<10	0	+
C	10—19	10—19	0	+
D	<10	>20	Retinopatie benignă	+
F	oricare	oricare	Nefropatie	+
R	oricare	oricare	Retinopatie proliferativă	+
H	oricare	oricare	Macroangiopatie	+

Gabbe (11) consideră că subîmpărţirea cazurilor cu diabet şi sarcină în 3 grupe este suficientă pentru aprecierea situaţiei gravidei (tabelul III.B.11).

Complicaţiile vasculare, retinopatia proliferativă şi nefropatiile glomerulare (micro- şi macroangiopatia diabetică) sînt influenţate negativ de

Tabelul III B.11

Clasificarea diabetului în sarcină
(după Gabbe, 11)

1. Femei cu diabet gestațional (teste anormale), dar cu glicemie *à jeun* normală. Mortalitatea intrauterină este foarte scăzută la acest grup.
2. Femei cu diabet insulinodependent (incluzînd și femeile obeze), ușor de echilibrat, ca și cele cu diabet juvenil, mai dificil de controlat.
3. Femei cu diabet zaharat complicat cu boli vasculare, incluzînd și nefropatiile și retinopatia proliferativă.

sarcină. Într-o serie de 2 147 diabetice, White (29) găsește retinopatia proliferantă la 0,5% din cazuri, în timp ce forma benignă era de 2,9%. Retinopatia proliferantă evoluează nefavorabil în sarcină, mai ales în al treilea trimestru. Introducerea terapiei cu laser nu schimbă prognosticul.

Este cunoscută frecvența mare a infecției urinare la diabetice, datorită pe de o parte glicozuriei, care favorizează bacteriuria și pe de altă parte neuropatiei diabetice, care evoluează cu hipotonie ureterobazinetală, distensie vezicală și stază urinară consecutivă. Avînd în vedere lipsa frecventă a unor simptome subiective evidente, revelatoare ale infecției urinare, aceasta trebuie căutată atent și repetat pentru a putea fi tratată la timp (18; 19).

Sarcina crește de asemenea considerabil riscul insuficienței renale la diabeticele cu leziuni renale. Pedersen (23) găsește complicații renale care duc la preeclampsie (prin hipertensiune, proteinurie, edeme, creștere în greutate) în 23% din cazuri, iar Kyle notează incidența toxemiei în 25% din cazuri. Dacă diabetul necomplicat nu prezintă o indicație de avort terapeutic, existența micro- și macroangiopatiei diabetice asociate îl impune totdeauna, avînd în vedere evoluția nefavorabilă a acestor complicații în timpul sarcinii.

Considerăm că în cazul unui diabet zaharat chiar necomplicat, o femeie nu poate avea mai mult de 1—2 sarcini.

Problema dacă doi tineri diabetici (este vorba de bolnavi cu diabet zaharat de tip juvenil insulinodependent) trebuie încurajați să se căsătorească între ei este discutabilă. În cazul cînd ambii parteneri sînt diabetici, fertilitatea cuplului este scăzută avînd în vedere ejaculările retrograde frecvente la bărbați, neregularitățile menstruale și scăderile libidoului la femei. În ceea ce privește descendenții eventuali, se pune problema riscului crescut al malformațiilor și viabilității scăzute perinatale, precum și eventualitatea unui diabet juvenil la cei care s-au născut „normali“ (18).

Imposibilitatea teoretică și practică a „dirijării“ unor astfel de căsătorii, ca și faptul că numai 10—15% dintre diabetici sînt depistați înainte de vîrsta de 40 de ani, și numai 5—6% înainte de vîrsta căsătoriei, face o astfel de doleanță greu de realizat (18).

Singurele argumente în favoarea acestor cupluri ar fi înțelegerea mai profundă a suferinței partenerului, ca și asigurarea unei discipline mai ferme în privința modului de viață (19).

Tabelul III B.11

Clasificarea diabetului în sarcină
(după Gabbe, 11)

1. Femei cu diabet gestațional (teste anormale), dar cu glicemie *à jeun* normală. Mortalitatea intrauterină este foarte scăzută la acest grup.
2. Femei cu diabet insulinodependent (incluzînd și femeile obeze), ușor de echilibrat, ca și cele cu diabet juvenil, mai dificil de controlat.
3. Femei cu diabet zaharat complicat cu boli vasculare, incluzînd și nefropatiile și retinopatia proliferativă.

sarcină. Într-o serie de 2 147 diabetice, White (29) găsește retinopatia proliferantă la 0,5% din cazuri, în timp ce forma benignă era de 2,9%. Retinopatia proliferantă evoluează nefavorabil în sarcină, mai ales în al treilea trimestru. Introducerea terapiei cu laser nu schimbă prognosticul.

Este cunoscută frecvența mare a infecției urinare la diabetice, datorită pe de o parte glicozuriei, care favorizează bacteriuria și pe de altă parte neuropatiei diabetice, care evoluează cu hipotonie ureterobazinetală, distensie vezicală și stază urinară consecutivă. Avînd în vedere lipsa frecventă a unor simptome subiective evidente, revelatoare ale infecției urinare, aceasta trebuie căutată atent și repetat pentru a putea fi tratată la timp (18; 19).

Sarcina crește de asemenea considerabil riscul insuficienței renale la diabeticele cu leziuni renale. Pedersen (23) găsește complicații renale care duc la preeclampsie (prin hipertensiune, proteinurie, edeme, creștere în greutate) în 23% din cazuri, iar Kyle notează incidența toxemiei în 25% din cazuri. Dacă diabetul necomplicat nu prezintă o indicație de avort terapeutic, existența micro- și macroangiopatiei diabetice asociate îl impune totdeauna, avînd în vedere evoluția nefavorabilă a acestor complicații în timpul sarcinii.

Considerăm că în cazul unui diabet zaharat chiar necomplicat, o femeie nu poate avea mai mult de 1—2 sarcini.

Problema dacă doi tineri diabetici (este vorba de bolnavi cu diabet zaharat de tip juvenil insulinodependent) trebuie încurajați să se căsătorească între ei este discutabilă. În cazul cînd ambii parteneri sînt diabetici, fertilitatea cuplului este scăzută avînd în vedere ejaculările retrograde frecvente la bărbați, neregularitățile menstruale și scăderile libidoului la femei. În ceea ce privește descendenții eventuali, se pune problema riscului crescut al malformațiilor și viabilității scăzute perinatale, precum și eventualitatea unui diabet juvenil la cei care s-au născut „normali“ (18).

Imposibilitatea teoretică și practică a „dirijării“ unor astfel de căsătorii, ca și faptul că numai 10—15% dintre diabetici sînt depistați înainte de vîrsta de 40 de ani, și numai 5—6% înainte de vîrsta căsătoriei, face o astfel de doleanță greu de realizat (18).

Singurele argumente în favoarea acestor cupluri ar fi înțelegerea mai profundă a suferinței partenerului, ca și asigurarea unei discipline mai ferme în privința modului de viață (19).

INFLUENȚA DIABETULUI ZAHARAT ASUPRA SARCINII

Fertilitatea femeii diabetice nu este modificată. Trebuie luate însă în considerație o serie de tulburări vegetative care apar datorită diabetului, manifestate în special prin scăderea libidoului și tulburări de ciclu menstrual cu influențe negative pe fertilitate (20).

În cursul primelor 28 săptămîni de sarcină, este prezentă o sensibilitate crescută la infecții, mai ales în cazul diabetului insuficient controlat (pot apărea inflamații vulvovaginale determinate de monilii, trichomonas sau bacterii).

Disgravidia manifestată prin vărsături nu este mai frecventă la diabetice, dar apariția ei pune mari probleme de echilibrare a bolii în perioada de embriogeneză.

În ceea ce privește avorturile spontane, frecvența lor este mai crescută în raport cu femeia nediabetică numai în cazul unui diabet cu durată mare de la instalare sau în caz de complicații vasculare. Constam (5) apreciază la 12% frecvența avorturilor în aceste cazuri (față de 4,1% în populația generală). Aceasta grevează în special diabeticele vechi; în cazul diabetului recent, frecvența este 5% (similară cu populația generală).

Efectele cele mai importante și mai grave sînt prezentate în ultimele 6—9 săptămîni de sarcină și ele grevează în special practica obstetricală.

— *Predispoziția la hidramnios* ajunge, după Pedersen (23), la 25% din cazuri, după alții numai la 19% sau chiar mai puțin. Cauzele rămîn necunoscute. Un tratament corect, care menține diabetul echilibrat, previne însă hidramniosul.

— *Predispoziția la toxemie gravidică.* Katsch (18) a arătat că în timp ce frecvența toxemiei la nediabetice este de 6—10%, la diabetice ea variază între 8 și 48%. Pe statisticile noastre, ea a variat între 23 și 25% și a apărut în strînsă legătură cu nefropatii nediagnosticate anterior. O creștere în greutate cu 400—500 g pe săptămînă sugerează posibilitatea apariției unei toxemii și impune spitalizarea.

— *Moartea intrauterină* a fătului reprezintă complicația cea mai frecventă și cea mai gravă. După Hagbard (10), aceasta se întîlnește în 3% din cazuri pînă în a 25-a săptămînă de sarcină și crește, ajungînd pînă la 25% în a 37-a săptămînă. Cauza principală a morții intrauterine este insuficiența placentară. Pentru reducerea mortalității, se preconizează întreruperea sarcinii prin cezariană înainte de termen. Există o strînsă interrelație între creșterea gonadotrofinei corionice, scăderea progesteronului și foliculinei și mortalitatea fetală. Aceste tulburări hormonale determină exagerarea catabolismului decidual, ischemie placentară, scăderea secreției de hormoni estrogeni, creîndu-se astfel un cerc vicios patogen, agravat mult de prezența angiopatiei diabetice la nivelul vaselor pelvine. Asocierea la sarcină a hiperglicemiei și cetozei, sindromului hipertensiv sau pielonefritelor crește riscul mortalității fetale intrauterine.

O metodă bună care permite să se aprecieze viabilitatea fătului în uter se bazează pe dozarea estradiolului eliminat în urină. Se vor face trei dozări pe săptămînă începînd din a 28-a săptămînă și un dozaj pe zi cînd se apropie nașterea. Se consideră normalul, pentru vîrsta de 6 luni, egal cu 4 500—7 400 gamma; la 7 luni, este egal cu 5 500—8 600 gamma, la 8 luni variază în jur de 6 800—10 300 gamma, la 9 luni în jur de și peste 12 000 gamma (între 8—12 000 gamma apare zona de alarmă, iar sub 8 000 gamma se instalează suferința fetală). Scăderea estradiolului în al treilea trimestru pune în discuție o anencefalie sau un deficit de sulfatază placentară (18; 20).

Cînd balanța hormonală este normală, fătul supraviețuiește în peste 97% din cazuri, iar cînd este anormală supraviețuirea scade sub 44% din cazuri.

Macrozomia fetală. În general, copiii născuți din mame diabetice cu funcție renală bună sînt mai mari în greutate și mai maturi decît copiii femeilor nediabetice (media este de 550 g mai mult și cu 1,5 cm în lungime) (23). Incidența macrozomiei se întîlnește la diabetice între 50 și 80% (7). Kitzmiller (16) o întîlnește la 36% din cazurile bine îngrijite. Macrozomia la femeia nediabetică este un semn de prediabet. Creșterea în greutate se face mai degrabă pe seama grăsimilor decît a apei, datorită unei hipersecreții exagerate de insulină (23).

Pedersen (23) consideră, pe baza raportului existent între creșterea staturală și insulinemie, că copiii mamelor diabetice sînt în fond mai „mici“ decît ai mamelor nediabetice.

O mare cantitate de grăsime se depune în organele fătului datorită excesului de factori nutritivi (glucoză, aminoacizi, AGL). Acești factori nutritivi nu ar putea fi metabolizați în absența insulinei (20). Aceste date sugerează că fătul mamei diabetice este hiperinsulinic. După Pedersen, hiperinsulinismul fetal se explică astfel: diabetul mamei se asociază cu hiperglicemia mamei, care conduce la hiperglicemia fătului și stimularea secundară a formării de insulină de către pancreasul fetal. Există deci o strînsă corelație între nivelul glicemiei materne și cel al hiperinsulinismului fetal (20).

Crawford (4) demonstrează o diferență materno-fetală a glicemiei egală cu 13 mg%, ml; gradientul materno-fetal al glicemiei este menținut tot timpul (chiar în caz de schimbări rapide în glicemia maternă). Spellacey (25) descrie o relație directă între glicemia mamei și a fătului prin intermediul placentei; el găsește că nivelul glicemiei din vena ombilicală a copilului este totdeauna mai scăzut decît al glicemiei venoase materne.

Prezența de aminoacizi sporește hiperinsulinismul fetal. Studiul imunologic al insulinei fetale este dificil din cauza trecerii prin placentă a anticorpilor antiinsulină maternă și de aceea a fost efectuat la mamele care nu fac insulină (insulina maternă nu traversează placenta). Studiul imunoreactiv al C-peptidului făcut de Block (cit. de 18) arată o creștere semnificativă la fătul din mama diabetică (în raport cu copiii normali).

Steinke (26) găsește conținutul de insulină crescut *per* gram de pancreas la feții mamelor cu diabet zaharat insulinodependent. De asemenea, în aceste cazuri, datorită proliferării de celule beta, există o hipertrofie și hiperplazie de insule pancreatice. Macrozomia fetală este consecința acestui hiperinsulinism și există o strînsă corelație între greutatea la naștere a fătului și cantitatea de insule Langerhans (3).

Trebuie menționat că și placenta diabeticei este mai mare, creșterea de volum datorîndu-se hiperplaziei de celule trofoblastice.

INFLUENȚA DIABETULUI ZAHARAT MATERN ASUPRA FĂTULUI

Diabetul zaharat s-a însoțit mult timp de o creștere a mortalității perinatale a fătului. Astfel, în populația generală aceasta era 3—4%, la diabetice ajungea și depășea 25—30% (6). După 1970, datorită mai bunei cunoașteri a metabolismului perturbat al mamei, unei terapeutici corespunzătoare și unei supravegheri intensive, mortalitatea perinatală a scăzut la 4,7% (6) și 3,4% (16), rezultate care egalizează de fapt situația observată în populația generală.

Principalele cauze de deces ale fătului sînt:

— *Malformațiile congenitale* — sînt de 3 ori mai frecvente la copiii mamelor diabetice decît la populația normală, iar malformațiile letale sînt de 6 ori mai frecvente (23). Malformațiile corespund embriopatiilor, care survin între a 5-a—a 9-a săptămînă de sarcină și interesează cordul, ochii și sistemul nervos. Constam (5) le-a găsit în 12,8% din cazuri, iar Kitzmiller (16) în 9%. Ele stau adesea la baza morții intrauterine din ultimele săptămîni de sarcină și de la naștere. Copiii care mor în primele 48 de ore după naștere au un aspect flasc, adinamic, sînt cianotici, dispneici și prezintă hepatomegalie. Cei care au un prognostic mai bun sînt macrozomi, cu aspect cushingoid. Riscul malformațiilor poate fi evitat printr-o optimizare metabolică pre- și periconcepțională.

— *Imaturitatea* nou-născutului și scăderea vitalității sînt frecvent întîlnite la copiii mamelor diabetice. Este de remarcat discrepanța dintre robustețea anatomică (macrozomia) și fragilitatea funcțională. Eritroblastoza sanguină și hematopoieza extramedulară (în ficat, splină, ganglioni limfatici, rinichi) sînt semne tipice de imaturitate. Se mai observă și întîrzierea apariției centrilor de osificare.

— *Insuficiența respiratorie* își are originea de cele mai multe ori în boala membranelor hialine și este o cauză frecventă de deces după naștere (7,6% după Kitzmiller, 16). Clinic, se manifestă prin tahipnee, cianoză, la auscultație diminuarea murmurului vezicular și raluri alveolare diseminate pe ambele cîmpuri pulmonare. Evoluția este rapidă și letală în decurs de 10—30 de ore. În mecanismul producerii acestei boli este implicată imaturitatea surfactantului pulmonar.

Determinarea raportului lecitine/sfingomieline din lichidul amniotic permite să se prevadă înainte de naștere survenirea acestui accident și recomandă evitarea extracției fătului. Dacă extracția se face înainte ca raportul L/S să fie egal sau superior lui 2, pericolul este evident. Dacă raportul este >1 și <2 riscul bolii membranelor hialine există, însă este de gravitate minimă sau moderată.

— *Hipoglicemia nou-născutului* (întîlnită la 47% din copiii mamelor diabetice) a fost considerată mult timp ca principala cauză de deces neonatal. S-a observat că aceasta există și la copilul normal, născut din mamă nediabetică, motiv pentru care a fost denumită „hipoglicemie funcțională“. Se datorează întreruperii transferului placentar de glucoză la un făt cu hiperinsulinism. Johnston consideră că secreția de glucagon ca răspuns la această reducere de glucoză este foarte scăzută la copiii din mame diabetice. La copiii mamelor diabetice, hipoglicemia poate fi importantă ajungînd pînă la 20 mg%, dar este bine suportată. Chiar după administrarea de glucoză, glicemia acestora nu trece de 40 mg%.

— *Hipocalcemia nou-născutului* reprezintă o altă tulburare care în primele 6—8 ore după naștere ajunge la valori patologice și poate rămîne latentă sau determină crize de tetanie. Se întîlnește între 10% (Pedersen) și 22% din cazuri (16). Se observă mai frecvent la mamele mai în vîrstă sau cu complicații ale diabetului. Cauza este necunoscută. S-ar datora, după unii, unui hiperparatiroidism al fătului. Nu se însoțește de hipomagnezemie.

— *Hiperbilirubinemia precoce* se observă la 1/3 din copiii mamelor diabetice (5). Ea depășește 15 mg%, apare din primele ore de la naștere și se explică prin imposibilitatea ficatului imatur de a conjuga bilirubina. Hiperbilirubinemia precoce se deosebește de starea hemolitică fiziologică, care apare după a 3-a zi de la naștere.

— *Edemele* pot apărea după prima zi și au un caracter paradoxal deoarece nou-născutul urinează abundent, scade în greutate, iar aportul de lichide este foarte mic. Observarea unui cord dilatat în aceste cazuri a condus la ipoteza hipervolemiei determinate de trecerea apei din sectorul intracelular în cel extracelular. În general, după 8—9 zile de la naștere sînt depășite dificultățile de mai sus și copilul se poate dezvolta normal.

ATITUDINEA TERAPEUTICĂ

Problemele care stau în fața medicului sînt complexe și îmbunătățirea prognosticului depinde de colaborarea eficientă dintre nutriționist, obstetrician și pediatru.

Atitudinea față de mama diabetică este variabilă înainte, în timpul și după naștere.

a) *Gravida* diabetică trebuie să fie examinată și urmărită de la început de către nutriționist și obstetrician. Spitalizarea este obligatorie chiar din această perioadă atît pentru ca bolnava să fie instruită să-și echilibreze diabetul, să respecte regimul, cît și în vederea unui examen general al stării sale de sănătate. Spitalizarea inițială va fi urmată de examene ambulatorii la 7—14 zile interval, în scopul urmăririi evoluției sarcinii și diabetului.

Regimul alimentar trebuie să fie relativ bogat în glucide (250—300 g/zi) și proteine (1,5—2 g/kilocorp) și relativ sărac în grăsimi. Valoarea totală a rației calorice trebuie să asigure menținerea greutății corporale dinaintea sarcinii și creșterea ponderală fiziologică, respectiv cel mult 1 kg/lună în primele luni de sarcină și cel mult 1,5 kg/lună în ultimele 3 luni. În general, se admite că 30—35 cal/kilocorp greutate ideală este rația calorică optimă, cu condiția să îndeplinească considerentele de mai sus și să se asigure la sfîrșitul sarcinii o creștere în greutate de 8—10 kg, reprezentate de făt și anexele sale (6,5 kg) și retenția hidrică (2—2,5 kg). Rația calorică va fi adaptată după tipul de muncă pe care îl prestează gravida. O atenție deosebită se va acorda asigurării unui aport vitaminic adecvat (vitaminele A, C, D, K și grupul B). La apariția primelor semne de retenție hidrică, se va reduce aportul de sare la un gram pe zi.

Insulina (dacă femeia nu era diabetică insulinodependentă sau dacă era echilibrată cu dietă și sulfamide sau biguanide), se va introduce numai cînd glicemia din sîngele venos depășește 125—130 mg% *à jeun*. Se va evita în cursul primelor 3 luni de sarcină hipoglicemia prin supradozaj insulinic, întrucît crește riscul de malformații fetale (mai ales oculare și scheletice). Prezența cetonuriei în această perioadă este de asemenea dăunătoare întrucît se favorizează apariția malformațiilor fetale prin carență de riboflavină. După luna a IV-a de sarcină, se recomandă administrarea de insulină în doze care să mențină glicemiile cît mai apropiate de normal. La femeile normale, glicemia *à jeun* rar depășește 100 mg%, menținîndu-se totdeauna în jur de 60—80 mg%.

Karlsson și Kzellmer (15) relatează o rată a mortalității perinatale de 38‰ la feții ale căror mame și-au menținut glicemia sub 100 mg% în timpul celui de al treilea trimestru de sarcină. În acest fel, s-a evitat și apariția hidramniosului (18). La glicemii ce depășeau 150 mg% *à jeun*, mortalitatea perinatală crește de peste șase ori, pe cînd la cele menținute între 100—150 mg% ea a variat între 30 și 50‰.

Și la aceste niveluri de glicemie, macrozomiile și hipoglicemiile neonatale pot fi întîlnite mult mai frecvent decît în cazurile cu glicemii fiziologice.

În privința tipului de insulină folosit pentru echilibrare se recomandă administrarea a două prize de insulină obișnuită (sau Actrapid) înaintea meselor de dimineață și prînz și o priză de insulină medie (MC-Semilentă, Komb-Insulin sau HG-Insulin) înaintea mesei de seară. Cu aceste metode, rezultatele obținute de noi, ca și de alți autori, au fost excepționale atît pentru mamă cît și pentru făt.

Tratamentul cu sulfonilureice sau cu biguanide este contraindicat la femeia însărcinată.

În cursul evoluției sarcinii, se observă că din al doilea trimestru hipertensiunea arterială și creșterea în greutate sînt mult mai frecvente, chiar în caz de echilibrare corectă.

Începînd din al treilea trimestru se va urmări dezvoltarea fătului (prin metode biochimice și clinice). Nivelul estriolului urinar și plasmatic, crescut în sarcină, este un martor al viabilității fătului. O scădere a nevoilor de insulină în ultima perioadă de sarcină este după mulți autori o indicație de epuizare fetală. Scăderea nevoilor de insulină reflectă o slăbire placentară și o descreștere în producția hormonilor de contrareglare de sarcină.

Probleme deosebite ridică gravida diabetică ce prezintă și complicații. Astfel, în caz de retinopatie diabetică formă proliferantă, se indică întreruperea sarcinii; în cazurile în care retinopatia nu este gravă, se poate permite continuarea sarcinii sub o strictă supraveghere medicală.

Prezența unei complicații renale degenerative contraindică de asemenea sarcina. În caz de infecții renale, tratamentul este același ca la femeia nediabetică, cu atenție deosebită pe menținerea echilibrată a diabetului.

Supravegherea gravidei diabetice este continuă pînă în a 32-a săptămînă de sarcină, cînd ea va fi internată în spital.

b) *Nașterea*. Problema nașterii la diabeticele insulinodependente este de mare importanță. Sînt două situații care trebuie evitate:

— nașterea prea devreme pune în pericol viața fătului nematurizat, prin tulburările respiratorii și morbiditatea neonatală consecutivă;

— prelungirea sarcinii creează riscul morții intrauterine a fătului.

Ideal, pentru completa maturizare pulmonară, vîrsta de naştere ar fi de 38 de săptămîni. (Lecitina şi sfingomielina (L:S) din lichidul amniotic sînt cele care contribuie la producţia surfactantului pulmonar.) Un martor de maturare pulmonară este şi acidul fosfolipidfosfatidilglicerol (8; 16; 18).

Naşterea se va face prin cezariană (rar şi numai de la caz la caz se admite naşterea pe cale vaginală, atunci cînd probele de laborator o permit — prezenţa unor valori L : S normale).

Din practică, reiese că după cea de a 36-a săptămînă mortalitatea intrauterină este mare. Naşterea trebuie să se producă de la caz la caz între a 35-a—a 38-a săptămînă. Naşterea prematură se indică atunci cînd există un pericol fetal, hipertensiune sau retinopatie a mamei. Folosirea corticoterapiei pentru accelerarea maturării fetale este rară.

În timpul naşterii, se va menţine controlul glicemiei. Hiperglicemia maternă din timpul naşterii se însoţeşte de o frecvenţă crescută a hipoglicemiei neonatale. La femeile cărora li se face cezariană, doza de insulină de dimineaţă se va scădea, iar parturienta va primi soluţii saline. Glicemia se va menţine între 100 şi 150 mg%. După operaţie, bolnava va primi insulină în raport cu valorile glicemiei. În timpul naşterii, se pot face perfuzii cu glucoză corectată cu insulină.

Spitalizarea îndelungată are un rol pozitiv în ducerea la bun sfîrşit a sarcinii la diabetice.

c) *Atitudinea terapeutică faţă de nou-născut.* Imediat după naştere, în timp ce se practică ligatura cordonului ombilical, se aşază copilul cu capul mai jos şi corpul se îmbracă cu scutece calde. Se face de urgenţă aspiraţia căilor aeriene superioare. Dacă naşterea s-a făcut prin cezariană, se evaluează conţinutul gastric şi se începe administrarea de oxigen.

După aceste manevre, copilul este introdus în incubator şi se tratează ca un imatur, cu excepţia copiilor maturi născuţi cu 1—2 săptămîni înainte de termen. Dacă nu apar semne de insuficienţă respiratorie, copilul poate fi scos din incubator după 12—24 ore.

Instalarea unei insuficienţe respiratorii cu cianoză şi dispnee care se accentuează progresiv impune administrarea de oxigen pînă la maximum 30—40%, atît timp cît este necesar, deoarece administrarea prelungită poate ea însăşi determina apariţia bolii membranelor hialine, prin alterarea surfactantului pulmonar. Umiditatea aerului din incubator să fie de 90—100%.

Uneori se poate instala o acidoză metabolică severă (baze în exces sub 10 mEq/l), în care caz se administrează bicarbonat de sodiu i.v. în soluţie glucozată 10%, iar în formele severe se instituie respiraţia artificială controlată.

Crampele hipocalcemice se tratează prin injectarea i.m. a 3—5 ml calciu gluconic 10%, la nevoie repetată.

Hiperbilirubinemia precoce se previne prin instituirea precoce a alimentaţiei nou-născutului cu soluţii glucozate, măsură care previne în acelaşi timp şi acidoza metabolică. Dacă ea apare, se administrează soluţie glucozată 10% oral sau i.v. (60 ml/kilocorp în primele 72 ore). Dacă bilirubinemia depăşeşte 20 mg se impune exsanguinotransfuzia.

Dilatarea cardiacă se combate cu cardiotonice. Se administrează 0,5 ml Cedilanid i.v. de 2—3 ori pe zi sau 4 pic. *per os* de 3 ori pe zi în prima zi, apoi 0,25 ml i.v. de 2 ori pe zi sau 2 picături de 3 ori pe zi.

În primele 5 zile, se injectează cîte o fiolă de vitamină K zilnic; în mod preventiv se pot da antibiotice.

În cazul unor semne de hipoglicemie se administrează glucoză 50% sau 30 μg glucagon/kilocorp. Hipoglicemia nou-născutului se va trata chiar în lipsa unor semne clinice de hipoglicemie.

Dacă starea generală permite, se începe alimentația la 8 ore de la naștere. Se dă glucoză 5% *per os* cîte 10 ml de 5—7 ori în primele 12 ore, iar apoi se dă lapte de mamă. Cînd există o insuficiență respiratorie, alimentația se începe mai tîrziu.

BIBLIOGRAFIE — Diabetul zaharat și sarcina

1. **Benjamin F., Casper I.** — The i.v. test of the gestational diabetes, Amer. J. Obstet. Gynec., 1967, **97, 488.**
2. **Burt L.** — Insulin secreting capacity in the pregnancy, Amer. J. Obstet. Gynec., 1956, **73, 658.**
3. **Cardell S.** — Hypertrophy and hyperplasia of the pancreatic islets in newborn infants, J. Pathol., 1953, **66, 335.**
4. **Crawford S.** — Maternal and cord blood at delivery, Biol. Neonat., 1965, **8, 222.**
5. **Constam R., Rust T., Willi H.** — The human lactogen placentar hormon in the pregnancy, Acta Diabet. Lat., 1971, **8, 26.**
6. **Delaney L., Placek U.** — The GTT in the pregnancy, Amer. J. Obstet. Gynec., 1970, 106, 550.
7. **Denil R., Durand A.** — La macrosomie foetale dans le diabète. Presse Méd., 1965, 73, 1 841.
8. **Eriksson U., Hellerström C., Andersson A.** — Diabetes in Pregnancy; effects on the maturation of (Pro) insulin biosynthesis in fetal and neonatal rat islets, Diabetes and Metabolism, 1981, **7, 243—249.**
9. **Hagen A.** — Medical aspects of diabetes in pregnancy, Nord. Med., 1961, 66, 1 032.
10. **Hagbard I.** — Pregnancy and Diabetes, Ed. Charles C. Thomas. Springfield. 1961.
11. **Gabbe St.** — Diabetes Mellitus in Pregnancy, Am. Journal. Med., 1981, 70, 613—618.
12. **Gustafson B., Benasiak F., Kalkhoff K.** — Correlation of Hyperprolactinemia with Altered Plasma Insuliny and Glucagon: Similarity to Effects of Late Human Pregnancy, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1980. **51, 242—246.**
13. **Gillmer M., Oakley M., Beard R.** — Screening for diabetes during pregnancy, British J. of Obst. Gynec., 1980. **87, 377—382.**
14. **Johnston I., Bloom R.** — Neonatal glucagon respons in infants of diabetic mothers, în: Early Diabetes in Early Life, Camerini Davalos A. and Cole S. (sub red.), Academic Press, New York, 1975.
15. **Karlson K., Kzellmer I.** — The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mothers sugar level, Am. J. Obst. Gynecol., 1972, **112**, 273.
16. **Kitzmiller L., Cloherty J., Younger M.** — Diabetic pregnancy and perinatal morbidity, Am. J. Obst. Gynecol., 1978, **131**, 560.
17. **Metzger E., Freinkel N.** — Effects of diabetes mellitus on endocrynologic and metabolic adaptation of gestation, Semin. Perinatol., 1978, **2**, 309.
18. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, București, 1977.
19. **Mincu I.** — Probleme actuale în diabetul gestational, al VII-lea Simpozion național de diabet, Oradea, 1981.

20. **Mincu I. și colab.** — Gigantismul fetal, al VIII-lea Simpozion național de Diabet, Alba-Iulia, 1982.

21. **Murphy R.** — Diabetes mellitus and the pregnancy, Conn. Med., 1957, **2,** 306.

22. **O'Sullivan B., Mahon M., Charles D.** — Screening criteria for high risk gestational diabetic patients, Am. J. Obst. Gynecol., 1973, **116,** 895.

23. **Pedersen J.** The Pregnant Diabetic and Her Newborn, ed. a II-a, Williams and Silkins, Baltimore, 1977.

24. **Roversi D., Garghilo M.** — A new approach to the treatment of diabetic pregnant women, Am. J. Obst. Gynecol., 1979, **135,** 547.

25. **Spellacy N., Goetz C., Greenberg J.** -- Human placental gradient for plasma insulin and blood glucose, Am. J. Obst. Gynecol., 1964, **90,** 753.

26. **Steinke I., Discoll G.** — The extrusable insulin content of pancreas from fetuses and infants of diabetic and control mothers, Diabetes, 1965, **14,** 573.

27. **Tyson E., Felig P.** — Gestational and pregestational diabetes, Am. J. Obst. Gynecol., 1976, **125,** 1 009.

28. **Whitlle M., Anderson D., Lowenshon I.** — Estriol in pregnancy, Am. J. Obst. Gynecol., 1979, **135,** 674.

29. **White P.** — Diabetes mellitus in pregnancy, Clin. Perinat., 1974, **I,** 331.

PARTICULARITĂȚI ALE DIABETULUI ZAHARAT LA TÎNĂR

DEFINIȚIE ȘI CLASIFICARE

Diabetul tînărului, desemnat și sub denumirea de diabet de tip I, este caracterizat clinic prin instalarea relativ bruscă a simptomelor, insulinopenie, dependență terapeutică de insulină și tendință la cetoză. Clasic, se admite că acest tip de boală apare în copilărie, de unde denumirea multă vreme utilizată, de „diabet juvenil". S-a constatat însă că el poate să apară la orice vîrstă, motiv pentru care denumirea bazată pe vîrsta de instalare a devenit inadecvată. În plus, acest tip de diabet poate fi diagnosticat înainte de a ajunge în stadiul cetozic. S-a demonstrat, de exemplu, prin studii prospective ale rudelor diabeticilor insulinodependenți, că stadiul de cetoză este precedat invariabil de o alterare mai mult sau mai puțin profundă a toleranței la glucoză, evidențiabilă cu 2—3 ani înainte (41).

O altă constatare care se opune noțiunii de „diabet juvenil" (considerat ca insulinodependent) este aceea a existenței unor cazuri cu debut înainte de 20 de ani, dar care evoluează din punct de vedere clinic asemănător cu diabetul de tip II. Această formă, denumită „MODY" (Maturity Onset Diabetes in Young" — „Diabet de tip maturitate la tineri"), va face obiectul unei descrieri separate.

Studiile ample efectuate în ultimul deceniu au dus la concluzia eterogenității diabetului apărut înainte de 20 de ani. Termenii folosiți pentru caracterizarea diferitelor tulburări de glicoreglare de la naștere pînă la 20 de ani sînt următorii:

a) Diabetul tranzitor al nou-născutului: se caracterizează printr-o hiperglicemie care mai devreme (cîteva zile) sau mai tîrziu (cîteva luni) dispare definitiv. Semnificația lui va fi discutată ulterior.

b) Diabetul zaharat infantil: se referă la cazuri cu debut înainte de pubertate (în general înainte de 16 ani).

c) Diabetul zaharat juvenil propriu-zis, cu debut între 0—20 ani.

În cadrul diabetului juvenil au fost incluși uneori diabeticii insulinodependenți cu debut și după 20 de ani (pînă la 30 sau chiar 40 de ani). Pentru a elucida nepotrivirea dintre termenul „juvenil" și vîrsta înaintată, s-a folosit ades noțiunea de „diabet zaharat de tip juvenil".

În prezent, noile criterii de clasificare ale diabetului zaharat (16) includ următoarele precizări:

— Valorile normale ale glicemiei la copii: *à jeun* <115 mg/dl ($<6,4$ mmol/l); la 2 ore de la o încărcare cu glucoză (1,75 g/kilocorp greutate ideală, pînă la 75 g): <120 mg/dl ($<6,7$ mmol/l);

— Toleranță alterată la glucoză (IGT=„Impaired glucose tolerance"), superpozabilă într-o oarecare măsură cu vechea titulară de „diabet chimic" cuprinde: o glicemie *à jeun* <120 mg/dl ($<6,7$ mmol/l); o glicemie la 2 ore după o încărcare cu glucoză (1,75 g/kgcorp greutate ideală, pînă la 75 g): >120 mg/dl ($>6,7$ mmol/l). Două criterii sînt necesare: glicemia *à jeun* sub valoarea care este diagnostică pentru diabet și o concentrație a glucozei sanguine mai mare decît cea normală.

— Diabetul zaharat la copil este confirmat cînd unul din următoarele criterii sînt îndeplinite:

A. Prezența simptomelor clasice de diabet: poliurie, polidipsie, cetonurie și o pierdere rapidă în greutate, împreună cu o glicemie luată la întîmplare=>180 mg/dl (>10 mmol/l).

B. La copiii asimptomatici, două criterii sînt necesare: o glicemie *à jeun* crescută și o glicemie peste valorile normale în mai mult decît o ocazie (la 30, 60, 90 sau 120 min.) în cursul testului oral de toleranță la glucoză (1,75 g/kgcorp greutate ideală, pînă la maximum 75 g).

— valoare *à jeun*>120 mg/dl ($>6,7$ mmol/l)

— valoare la 2 ore>180 mg/dl (>10 mmol/l).

O categorie aparte o constituie copiii cu risc crescut pentru diabetul de tip I (tabelul III B.12). Incidența diabetului la aceste persoane este mult mai mare decît cea întîlnită în populația generală.

Tabelul III B.12

Subiecții cu risc crescut pentru diabetul zaharat de tip I

1. Gemenii monozigoți ai unui diabetic de tip I
2. Fetele care au avut menarha întîrziată (50)
3. Copiii născuți din părinți cu vîrste mai înaintate (31)
4. Persoanele care au anticorpi anticelule insulare (71)
5. Descendenții din diabeticii de tip I
   — descendenții HLA identici (participă ambele haplotipuri)
   — descendenții haploneidentici (participă un singur haplotip)
   — descendenții neidentici HLA (nu participă nici un haplotip)

FRECVENȚA

Diabetul zaharat se întîlnește excepțional la nou-născut. În 1973, Cole (17) a adunat din literatură 55 de cazuri prezentînd hiperglicemie în cursul primelor 6 săptămîni de viață.

Din 5 000 de cazuri de diabet înregistrate consecutiv la Centrul de diabet, nutriție și boli metabolice din București (65), diabetul survenit înainte de 20 de ani a fost notat în 73 de cazuri (1,46%) (fig. III B.14). Toți acești bolnavi au fost depistați pasiv. Fiind vorba de un debut zgomotos, evident, cifra se referă numai la cazuri insulinodependente. Cercetările populaționale la vîrste tinere (33) au demonstrat existența, alături de aceste forme insulinodependente, și a unor cazuri evoluînd ca un diabet de tip II.

Se apreciază că diabetul de tip I la copil se înregistrează într-o proporție de 1 : 2 000—1 : 6 000 copii. Într-un studiu longitudinal cuprinzînd 5 362 copii născuți în anul 1946, Wadsworth și Jarrett (108) găsesc o prevalență a diabetului apărut înainte de 25 ani de 3,5%.

Incidența mai mare în jurul vîrstei de 5 ani și apoi de 11—12 ani nu a fost confirmată în cazustica noastră. Numărul cazurilor înregistrate în aceeași perioadă de timp a fost de 8 înainte de 5 ani, de 13 între 6—10 ani, de 22 între 11—15 ani și de 30 între 16 și 20 ani. Nu am găsit o diferență mare în incidența diabetului zaharat între anumite luni ale anului, așa cum au găsit alți autori (29; 104). Preponderența discretă înregistrată în lunile de iarnă—primăvară se datorează probabil intervenției unor infecții virale ca factor declanșant și nu etiologic propriu-zis.

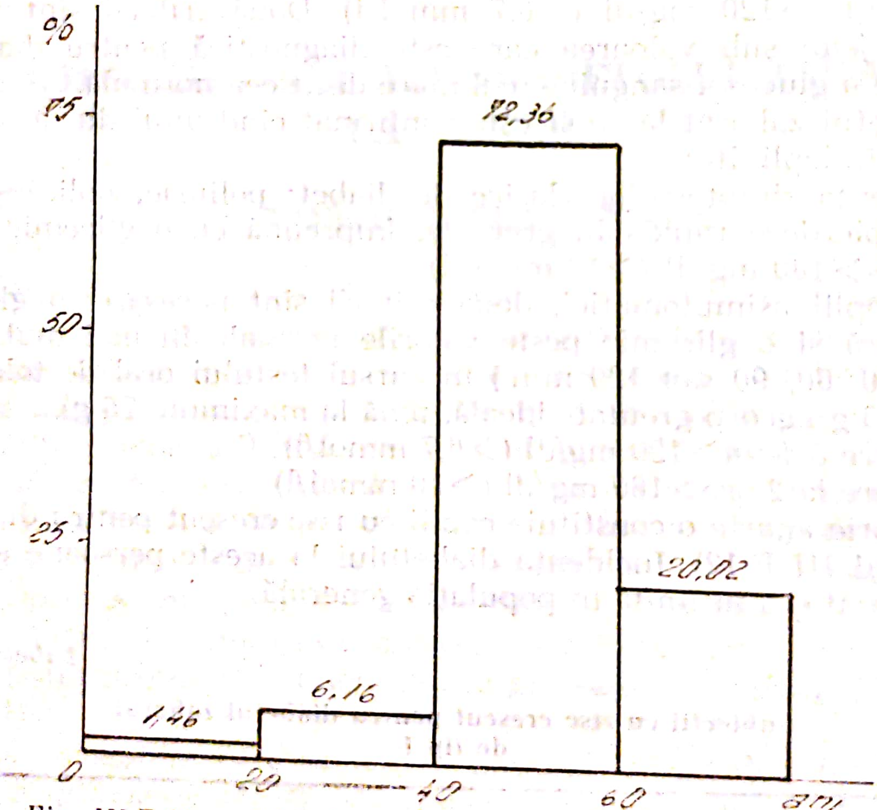


Fig. III B.14 — Distribuția cazurilor de diabet în raport cu vîrsta de debut.

În unele cazuri distincția tipului I față de tipul II este numai „temporară". În 1979, am arătat (47) că insulinodependența primară se întîlnește la un procent mic (6,1%) din cazurile cu diabet nou descoperit. Aceiași bolnavi însă, urmăriți în timp, indică o creștere a cazurilor cu diabet de tip I *(insulinodependență secundară)* în dauna cazurilor de tip II. După 5 ani, procentul diabeticilor insulinodependenți crește la 11,4%, după 10 ani la 16,5%, iar după 15 ani la 22,5%. Rezultă deci că numărul diabeticilor prezentînd o *insulinodependență secundară* este 3—4 ori mai mare decît a celor prezentînd o *insulinodependență primară*. Trebuie precizat însă că diabeticii cu debut sub 20 de ani prezintă în majoritatea cazurilor o insulinodependență primară. Dimpotrivă, *insulinodependența secundară* apare de obicei după această vîrstă. Prezența anticorpilor anticelule insulare la un diabetic de tip II, se pare că indică de cele mai multe ori o evoluție către insulinodependență (11).

În cazuri excepționale, precizarea diagnosticului de diabet la copil necesită efectuarea hiperglicemiei provocate. Testul trebuie precedat cu cel puțin 3 zile de o dietă normoglucidică (50% din aportul caloric). Cantitatea de glucoză va fi de 2,5 g/kgcorp sub 1 1/2 ani, de 2 g/kgcorp între 1 1/2 și 3 ani și 1,6 g/kgcorp după 3 ani. Deși criteriile O.M.S. nu mai includ valorile la 1 oră, cifrele depășind 160 mg% necesită o atenție deosebită, chiar dacă la 2 ore revenirea este sub 120 mg%.

Încă și mai rar (intoleranță digestivă la glucoză) se recomandă testul i.v. de toleranță la glucoză, efectuat cu 0,5 g/kgcorp, folosindu-se soluția 20% administrată într-un interval de timp de 4 minute. Se iau în considerație aceleași criterii de interpretare ca pentru testul oral de toleranță la glucoză.

În fine, mai ușor de efectuat este determinarea glicemiei la 2 ore după un aport de glucoză de 1,75 g/kgcorp. În mod normal, valoarea trebuie să fie sub 120 mg%.

Unele afecțiuni influențează testul de toleranță la glucoză. Dintre acestea menționăm: tulburările de absorbție intestinală, glicogenozele, hipertiroidismul, hiperfuncția tiroidiană, hiperfuncția hipofizară, arsurile mai întinse etc.

Toleranța la glucoză poate fi influențată și de unele medicamente, ca diureticele clorotiazidice, acidul etacrinic, clortalidona, corticosteroizii. Același efect îl are anestezia cu hipotermie.

DEBUTUL DIABETULUI ZAHARAT DE TIP I

Descoperirea unei glicozurii sau hiperglicemii în cursul unor examene de rutină este foarte rară ca metodă de depistare a diabetului de tip I. În schimb, „diabetul de tip adult" apărut înainte de 20 de ani ar putea beneficia de acțiunile de depistare activă în rîndul copiilor predispuși pentru diabet fie datorită antecedentelor familiale, fie datorită prezenței obezității.

Descoperirea unei toleranțe alterate la glucoză („diabet chimic") se întîlnește mai frecvent la copii prezentînd un exces ponderal. De regulă, răspunsul insulinic este bun, aceste cazuri evoluînd către tipul de diabet MODY. Un răspuns insulinemic redus poate indica o eventuală evoluție către tipul I de diabet.

Tipic, diabetul insulinodependent debutează brusc, prin poliurie și polidipsie. Dacă simptomele nu alterează bolnavul, după 1—2 săptămîni se înregistrează o pierdere ponderală marcată, urmată apoi de inapetență, iritabilitate, crampe în membrele inferioare, care se datorează pierderilor hidroelectrolitice mari, catabolismului proteic, lipolizei și creșterii moderate a cetonemiei. Jumătate din copiii diabetici sînt descoperiți în această perioadă, intervalul scurs între primele simptome și diagnostic fiind în medie de 20 de zile.

Dacă bolnavul nu consultă medicul sau dacă medicul pediatru omite din diagnosticele posibile diabetul (situație încă frecvent întîlnită), simptomatologia clinică devine din ce în ce mai polimorfă și, în mod paradoxal, mai puțin sugestivă pentru un debut de diabet. Apar grețuri și vărsături, dureri abdominale (mimînd un abdomen acut), astenie extremă, respirație de tip acidotic, cu miros de acetonă, semne de deshidratare, obnubilare și, în ultimă instanță, comă (fig. III B.15). Semnele caracterizează diferite grade de decompensare, de la cetoacidoza incipientă pînă la cetoacidoza diabetică severă (coma diabetică). Mai rar, debutul poate fi ocazionat de tabloul clinic și biologic al comei hiperosmolare.

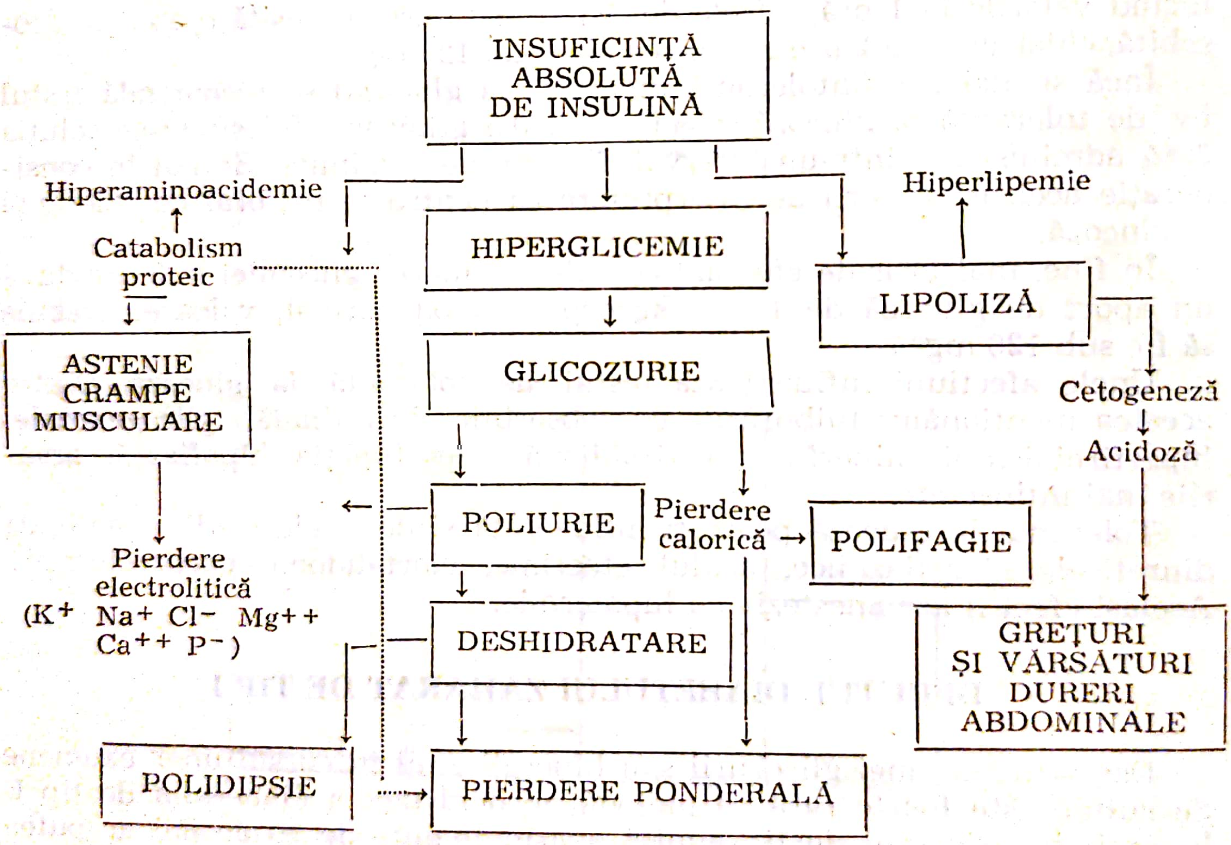

INSUFICINȚĂ ABSOLUTĂ DE INSULINĂ
Hiperaminoacidemie
Catabolism proteic
HIPERGLICEMIE
Hiperlipemie
LIPOLIZĂ
ASTENIE CRAMPE MUSCULARE
GLICOZURIE
Cetogeneză
Acidoză
POLIURIE
Pierdere calorică
POLIFAGIE
Pierdere electrolitică (K+ Na+ Cl− Mg++ Ca++ P−)
DESHIDRATARE
GREȚURI ȘI VĂRSĂTURI DURERI ABDOMINALE
POLIDIPSIE
PIERDERE PONDERALĂ

Fig. III B.15 — Înlănțuirea fiziopatologică a simptomelor de debut ale diabetului zaharat de tip I.

Într-un studiu efectuat pe 82 cazuri de diabet de tip I survenite înainte de 20 de ani, în 42 (48,8%) diagnosticul a fost stabilit în cetoacidoză, iar în 31 din acestea cetoacidoza a fost severă ($pH < 7,20$, CO_2 total < 10 mEq/l). Intervalul scurs de la debutul semnelor clinice și instalarea cetoacidozei severe este în medie de 30 de zile. Decompensarea metabolică se poate instala mult mai rapid dacă în perioada de debut survine un factor declanșant, mai rar de natură psihică *(stress)*, mai ales de natură infecțioasă. În mod impropriu, se consideră atunci că diabetul a debutat prin „comă inaugurală“, instalarea comei a relevat numai diagnosticul.

Studiul unor cazuri prezentînd predispoziție genetică pentru diabet de tip I apreciată prin existența unor anumite grupe HLA sau prezența anticorpilor antiinsulari a demonstrat existența frecventă a unei perioade preclinice depășind uneori 1 sau 2 ani (41).

În general, cu cît vîrsta este mai mică, cu atît instalarea simptomelor este mai rapidă. Perioada prediagnostică crește de la 15 zile între 1—4 ani, la 40 de zile între 15 și 20 de ani.

Din analiza semnelor de debut se poate remarca instalarea rapidă a decompensării metabolice, ceea ce corespunde unei epuizări accelerate a capacității secretorii β-celulare. Dacă distrugerea celulelor insulinosecretorii pancreatice este mediată de un proces imunologic, se poate presupune că *debutul real* al diabetului are loc cu o perioadă de timp destul de mare înaintea debutului clinic (88). S-a sugerat că cercetarea anticorpilor antiinsulari la grupele de persoane cu risc crescut pentru diabetul de tip I ar putea depista boala cu luni de zile înaintea apariției hiperglicemiei și glicozuriei. Tehnicile de determinare a anticorpilor antiinsulari sînt însă prea laborioase pentru a putea fi aplicate în masă.

Pentru existența unei evoluții anterioare mai prelungite pledează frecvența mare a hepatomegaliei înregistrate în momentul descoperirii bolii. Este vorba de un ficat mare, renitent, evoluînd cu probe hepatice normale și care corespund din punct de vedere histologic unei încărcări grase. Tulburarea este rapid reversibilă prin introducerea tratamentului insulinic adecvat. În istoricul apropiat debutului diabetului, au mai fost descrise infecții cutanate recurente avînd la bază, probabil, scăderea capacității de apărare a organismului prin tulburări de tip imunologic.

O dată depistat diabetul, internarea bolnavului este obligatorie.

PARTICULARITĂȚI CLINICE ÎN RAPORT CU VÎRSTA DE DEBUT SAU CU MECANISMUL DE APARIȚIE

Față de aspectul general descris al bolii, cîteva particularități individualizează unele forme clinice, notate în tabelul III B.13.

a) **Diabetul tranzitor al nou-născutului.** În perioada neonatală, o glicemie >125 mg/dl la 4 ore după masă este considerată ca patologică și

Tabelul III B.13

Forme clinice ale diabetului de tip I cu debut înainte de 20 de ani

a) Diabetul tranzitor al nou-născutului
b) Diabetul permanent al nou-născutului
c) Diabetul de tip I al copilului mic
d) Diabetul de tip I al adolescentului
e) Diabetul de tip I al tînărului (17—20 ani)
f) Diabetul juvenil de tip adult (MODY)
g) Diabetul asociat cu sindroame genetice sau alte condiții

caracterizează ceea ce s-a numit „diabetul tranzitor a nou-născutului". Valorile glicemiei sînt însă în acest caz în mod obişnuit > 160 mg/dl, depăşind uneori chiar 10 g/l. Tulburarea apare de regulă în primele 6 săptămîni de la naştere (cel mai frecvent în primele două săptămîni) la nou-născuţii cu greutate mică, în ciuda unei perioade de gestaţie normale (58). Tulburarea afectează în special băieţii, iar antecedentele familiale diabetice se întîlnesc în procent de 20% din cazuri (58).

Tabloul clinic cuprinde poliurie, polidipsie şi pierdere ponderală. Glicemia este crescută, iar glicozuria importantă. De regulă, cetonemia lipseşte însă. Rezistenţa la cetoză ar putea fi legată de slaba reprezentare a ţesutului adipos subcutanat. Introducerea insulinei ameliorează rapid tabloul clinic. Dozele necesare sînt mici, notîndu-se o sensibilitate crescută la insulina exogenă. Durata tulburării este scurtă, mergînd de la numai cîteva zile la cîteva luni. În adevăr, necesarul insulinic scade progresiv pînă la dispariţie. Nu este vorba de o „remisie tranzitorie", ci de o vindecare a bolii. Rareori s-au semnalat cazuri în care tulburarea să fi revenit ulterior (58).

În mecanismul diabetului tranzitor al nou-născutului au fost implicate trei mecanisme: 1) o imaturitate a centrilor metabolici din hipotalamus, avînd ca rezultat o neoglucogeneză hepatică importantă. Secreţia pancreatică de insulină ar fi suficientă pentru blocarea cetogenezei, dar nu şi pentru prevenirea hiperglicemiei: 2) o imaturitate a pancreasului endocrin, cu o capacitate secretorie B-celulară temporar scăzută; 3) întrucît afecţiunea evoluează ca şi alte boli tranzitorii neonatale, s-a sugerat că mecanismul implicat ar putea fi legat de un transfer al unor anticorpi „diabetogeni" de la mamă la copil. Dozările de insulină efectuate la acesti bolnavi indicînd valori situate sub limita inferioară a răspunsului normal la o încărcare orală cu glucoză, prima explicaţie ar fi mai apropiată de realitate (58).

Diabetul tranzitor al nou-născutului trebuie deosebit de hiperglicemiile reacţionale din deshidratările acute sau din hiperosmolarităţile hipernatremice, care sînt reversibile numai printr-o hidratare corespunzătoare (65). Ele sînt legate de inhibiţia temporară a secreţiei de insulină, ca urmare a tulburărilor hemodinamice marcate ce survin în aceste situaţii.

b) **Diabetul permanent al nou-născutului** se aseamănă în multe privinţe cu forma precedentă. Distincţia fundamentală constă în caracterul său permanent.

Debutul diabetului de tip I în primele 6 luni de viaţă cuprinde cca 1% din cazurile instalate înainte de 15 ani. Antecedentele familiale diabetice se întîlnesc în aproximativ 50% din cazuri, afectînd în mod egal ambele sexe.

Tabloul clinic este dominat de poliurie, polidipsie şi pierdere ponderală. Cetoacidoza se întîlneşte numai în jumătate din cazuri (113).

Diabetul este uşor de echilibrat, cu toate că urmărirea glicemiilor şi glicozuriilor întîmpină dificultăţi. Întrucît sensibilitatea la insulină este uneori mare, mama trebuie instruită corespunzător în vederea evitării hipoglicemiilor, care la această vîrstă ar putea avea consecinţe grave.

Prognosticul acestei forme este comparativ mai favorabil decît cel al diabetului cu debut mai tardiv; în acest sens pledează frecvența mai mică a complicațiilor cronice.

c) **Diabetul copilului mic (1—10 ani).** Îmbracă forma clasică a tipului insulinodependent. Evoluînd în perioada de creștere și dezvoltare, dezechilibrul metabolic va afecta profund parametrii somatometrici. Cele mai multe cazuri de sindrom Mauriac se recrutează din diabeticii la care debutul bolii a fost prepubertar. Vulnerabilitatea deosebită a acestei categorii de bolnavi se referă nu numai la tratamentul incorect cu insulină, dar și la aportul inadecvat de principii nutritive printr-o dietă excesivă hipoglucidică și, în consecință, excesiv hiperlipidică.

Plasat în perioada începutului școlarizării, lipsa colaborării familie-medic-personal didactic poate avea repercusiuni asupra dezvoltării psihice și intelectuale a copilului.

Apariția complicațiilor cronice la această vîrstă este de un prognostic sever. De regulă, moartea survine într-un interval de 5—10 ani de la apariția lor. Ele se datoresc aproape integral tratamentului incorect, în mare măsură secundar lipsei de educație a bolnavului și a familiei.

d) **Diabetul adolescentului** are unele particularități, în cea mai mare măsură legate de pubertate. Întrucît în această perioadă ritmul de creștere este maxim, o îngrijire necorespunzătoare a diabetului va lăsa o amprentă adîncă asupra creșterii fizice și dezvoltării (sexuale și psihice).

Întrucît la pubertate necesarul insulinic crește cu cca 25%, tratamentul va trebui ajustat în mod corespunzător pentru a menține un echilibru metabolic convenabil. Dozele vor fi scăzute în momentul în care, o dată pubertatea terminată, necesarul insulinic revine la situația anterioară. Creșterea necesarului insulinic a fost pusă în legătură cu hipersecreția de STH și de hormoni sexoizi.

O atenție deosebită trebuie acordată în această perioadă cîștigului în greutate, care trebuie să se realizeze prin dezvoltarea țesutului de susținere și nu în mod disproporționat a țesutului adipos. Nu este excepțională instalarea în această perioadă a unei obezități, care are dezavantajul inducerii insulinorezistenței. Dozele de insulină trebuie crescute, ajungînd de regulă la 1,5—2 U./kgcorp. Cauzele acestui tip de obezitate sînt multiple: hiperinsulinizarea asociată cu o dietă hipercalorică și un regim de activitate fizică scăzut își exercită mai ușor efectele lipogenetice în contextul furtunii endocrinometabolice caracteristice.

În fine, problemele psihologice par a atinge maximul de intensitate într-o perioadă în care se dezvoltă primele relații între sexe și se schițează orientarea profesională a tînărului. Repercusiunile psihice posibile atît cele „normale“, cît și cele „paranormale“ vor fi analizate ulterior.

e) **Diabetul de tip I al tînărului (17—20 ani).** Caracteristicile principale ale acestei forme sînt următoarele: frecvență mai mare decît la vîrstele mai mici; perioadă prediagnostică semnificativ mai lungă decît la copilul mic; necesar insulinic de multe ori sub 1 U./kgcorp, semnificativ mai mic decît în perioada pubertății; stabilitate metabolică mai bună și, în consecință, un ritm mai scăzut de apariție a complicațiilor. Această formă face tranziția către diabetul de tip I al adultului tînăr (20—40 ani), cu care se aseamănă în foarte multe privințe.

f) Diabetul juvenil de tip adult (MODY=Maturity-Onset-Type-Diabetes in Young-People) se definește prin apariția înainte de 25 de ani, iar hiperglicemia, dacă este prezentă, poate fi normalizată fără insulină pentru cel puțin 2 ani (28; 112). El aparține clinic tipului II de diabet, de care diferă prin vîrsta de instalare; este diferit de tipul I prin modul de transmisie, care nu este legat de grupele HLA (80). Frecvența sa este mai mare decît se crede în mod obișnuit. Pe 98 770 recruți cu vîrstă între 19 și 20 de ani, Fromantin (33) găsește 120 diabetici dintre care 89 cunoscuți, iar 31 depistați cu această ocazie. Dintre cei 120 bolnavi, numai 48 erau insulinodependenți, restul de 62 (deci mai mult de jumătate) erau insulino-independenți.

Din punct de vedere etiologic, această formă de diabet prezintă o componentă genetică complet diferită de transmisia diabetului de tip I. Ea pare a se transmite printr-o singură genă autozomală dominantă, cu penetranță de aproape 100%. Fajans (28), care a urmărit un mare număr de cazuri din această grupă, găsește în 46% din familiile afectate o transmisie verticală pe trei generații. Un procent de 85% din copiii afectați au și un părinte afectat, iar 50% din descendenții lor prezintă aceeași tulburare. Hiperemia feței după clorpropamid și alcool poate fi considerată un *marker* al bolii (105).

Din punct de vedere clinic forma MODY se aseamănă mult cu diabetul de tip II. Depistarea poate fi făcută în stadiul de „toleranță alterată la glucoză“ (diabet chimic), asimptomatic, necesitînd o depistare activă, sau în stadiul de hiperglicemie *à jeun* netă. Excesul ponderal, întîlnit la 80—90% din diabeticii de tip II, se întîlnește aici mult mai rar. Cînd însă există, el are o influență marcată asupra toleranței la glucoză. O ușoară creștere în greutate poate fi urmată de o ascensiune glicemică evidentă, după cum o scădere în greutate poate ameliora în mod surprinzător echilibrul metabolic. Ca și în tipul II de diabet, bolnavii prezentînd MODY dezvoltă predominant complicații macroangiopatice. Fajans (28) găsește pe 33 cazuri studiate, că după 15 ani de evoluție, 36% prezentau o complicație macroangiopatică (coronariană sau periferică) față de numai 18% complicații microangiopatice. În orice caz, în ansamblu, evoluția bolii este mult mai benignă. Toleranța la glucoză poate să rămînă stabilă 20—30 de ani, răspunzînd bine la tratamentul oral sau numai la dietă.

Într-un procent de cca 20% din cazuri, după o evoluție mai mult sau mai puțin îndelungată și acest tip de boală poate trece într-o formă insulinodependentă. Această evoluție poate fi prevăzută prin răspunsul insulinemic mic la o încărcare glucidică. Insulinodependența poate fi numai tranzitorie, indusă de o infecție, un traumatism, un *stress* etc.

Tratamentul formei MODY cuprinde restricție glucidică și calorică (în caz de exces ponderal) asociată, atunci cînd este nevoie, cu medicația orală. Insulina trebuie introdusă fie tranzitor, fie definitiv în cazurile evoluînd cu hipoinsulinism.

g) Diabetul asociat cu unele sindroame genetice și alte condiții. Există numeroase sindroame genetice în al căror tablou clinic este inclus și diabetul zaharat.

Mecanismele patogenetice implicate în apariția lor sînt extrem de eterogene, mergînd de la deficiența insulinică pînă la hiperinsulinism. Deficiența absolută de insulină se întîlnește în degenerarea pancreatică însoţind tulburări ca pancreatita ereditară recidivantă, fibroza chistică şi deficienţa poliendocrină; o insulinopenie relativă se întîlneşte în deficienţa de hormoni de creştere; inhibiţia secreţiei de insulină apare în feocromocitoamele ereditare cu hipercatecolaminemie; deficitul în interacţiunea insulină-receptor caracterizează stările necetozice insulinorezistente din distrofia miotonică şi diabetul lipoatrofic; rezistenţa periferică la insulină este prezentă în sindroamele ereditare însoţite de obezitate (158). O menţiune aparte merită sindroamele lipoatrofice, care se caracterizează prin absenţa parţială (la faţă şi trunchi) sau totală a ţesutului adipos, hiperlipemie (AGL pot creşte pînă la 1 500 mEq/l), rezistenţă la insulină, diabet necetozic, creşterea metabolismului bazal şi hepatomegalie.

Multe sindroame sînt caracterizate printr-o insulinorezistenţă marcată. Unele se datoresc scăderii numărului de receptori, în timp ce altele sînt produse de o scădere a afinităţii receptorilor insulinici (tabelul III B.14).

Tabelul III B.14

Sindroame asociate cu defecte ale receptorilor insulinici
(după Rotter şi Rimoin, 89)

Sindromul	Numărul receptorilor	Afinitatea receptorilor	Antagonişti umorali	Defect post-receptor
Ataxia telangiectazică	N	↓	+	—
Distrofia miotonică	N	↓	—	—
Lipodistrofia congenitală	N	↓	?	—
Leprehaunism	N	N	—	+
Acanthosis nigricans A	↓	N	—	—
Acanthosis nigricans B	N	N	+	—
Acanthosis nigricans C	N	↓	—	+
Sindromul Werner	N	N	—	+

În toate aceste situaţii, diabetul zaharat constituie o parte a tabloului clinic, ocupînd de regulă o poziţie secundară. O formă insulinodependentă este reprezentată de asocierea diabet zaharat — diabet insipid — tulburări senzoriale. După o perioadă de evoluţie variabilă, diabetul insulinodependent se asociază cu o atrofie optică bilaterală, ducînd la cecitate. În aproximativ 40% din cazuri, survine, de asemenea, o surditate de percepţie bilaterală şi simetrică. Tabloul clinic este completat în unele cazuri cu un diabet insipid pitresinosensibil.

ETIOPATOGENIA DIABETULUI DE TIP I

În apariţia diabetului de tip I au fost implicate două grupe de factori etiologici: a) factori genetici; b) factori de mediu (de natură virală sau toxică) şi un mecanism patogenetic de natură imunologică. Alţi factori etiopatogenetici posibili sînt indicaţi în tabelul III B.15. Deducţii etiopatogenetice utile au fost obţinute prin studiul diabetului spontan al animalelor, precum şi din aspectul histologic al pancreasului diabeticilor decedaţi precoce sau tardiv.

Tabelul III B.15

Factori etiopatogenetici posibili ai diabetului de tip I

1. Factori ereditari, materializaţi în diferite antigene situate pe cromozomii 6, 2 şi 11.
2. Factorii virali:
   - — cu acţiune directă;
   - — cu acţiune indirectă (antigenizare a proteinelor celulelor B)
3. Factori toxici, cu acţiune asupra celulelor B
4. Factori imunologici:
   - — reacţii autoimune de distrucţie a celulelor B;
   - — anticorpi sau alţi factori umorali de blocare a insulinei în circulaţie;
   - — anticorpi antireceptori.
5. Defecte ale receptorilor insulinici:
   - — scăderea numărului de receptori periferici;
   - — modificarea afinităţii receptor-insulină

Factorii genetici. Eterogenitatea diabetului zaharat se exprimă şi în eterogenitatea genetică, justificînd dificultăţile de interpretare ale acestui component etiologic. Deşi ereditatea se exprimă mai bine în diabetul de tip II (istoricul familial de diabet se întîlneşte în circa 50% din cazuri), în mod paradoxal mecanismul intrinsec al defectului genetic este mai bine cunoscut în diabetul de tip I, în care frecvenţa istoriei familiale pozitive pentru diabet variază între 25 şi 40%. Faptul că sub vîrsta de 45 ani numărul perechilor de gemeni identici concordanţi (cu sau fără diabet) este egal (cca 50%), în timp ce după 45 de ani concordanţa este de 100% (4), indică de la început că baza genetică a celor două tipuri de diabet este diferită. În tipul I, mai mult decît în tipul II de diabet, rolul factorilor de mediu este important în exprimarea predispoziţiei genetice. Penetranţa (probabilitatea ca subiecţii cu predispoziţie genetică să facă boală clinică) acestei predispoziţii genetice pare a fi însă de circa 20% (44).

Au fost propuse mai multe mecanisme de transmisie a defectului genetic: 1. Ereditatea printr-o singură genă recesivă; genotipul ar consta dintr-o singură genă mutantă situată într-un singur *locus* autozomal. Afectarea va apărea numai la subiecţii homozigoţi (dd) ai genei mutante. Heterozigoţii (Dd) nu fac diabet, dar pot transmite boala. Gena ar trebui să aibă o penetranţă incompletă. Alţi factori de mediu sau alte gene ar trebui să intervină pentru a favoriza expresivitatea materialului genetic. 2) Ereditatea printr-o singură genă dominantă; diabetul ar apărea atît la homozigoţi (dd) cît şi la heterozigoţi (Dd). 3) Ereditatea dominantă cu expresivitate gradată: gena responsabilă de diabet ar fi dominantă. În condiţii homozigot (dd) sau heterozigot (Dd) expresivitatea va fi diferită. În prima situaţie, diabetul va fi precoce şi sever, în timp ce în a doua el va fi mai tardiv şi mai uşor. 4) Ereditate intermediară între dominantă şi recesivă. 5) Ereditate poligenică (multifactorială): diabetul s-ar datora mai multor gene mutante. Este posibil ca una din gene să aibă un rol preponderent. Unele gene s-ar transmite dominant, iar altele recesiv. Rezultatul final s-ar datora efectului aditiv al acestor gene (103).

Pentru tipul I de diabet, suportul material al transmisiei genetice s-ar situa pe cromozomul 6 (în raport cu sistemul HLA şi Bf) şi pe cromozomul 2 (în raport cu complexul grupelor sanguine, jK). În acest fel, ar exista cel puțin două *locus*-uri genetice implicate în transmisia susceptibilității pentru diabetul de tip I. Dificultatea interpretării mecanismului de transmisie genetică a unui defect prin două *locus*-uri distincte ar explica incertitudinea care planează asupra acestui capitol explorat intensiv de cercetători în ultimele decenii.

În concepția recentă a lui Hodge și colab. (44) ar exista mai multe alele diabetogene aparținînd fie primului *locus* de susceptibilitate situat pe cromozomul 6 (HLA-B, HLA-DR, Bf — factorul properdinic —, localizat în complexul HLA și GLO 1 — glioxaza —, de asemenea strîns legat de sistemul HLA), fie celui de al doilea *locus* de susceptibilitate situat probabil pe cromozomul 2 (sistemul jK sau Kidd). Dealtfel, frecvența mai mare a unor anumite grupe sanguine la diabetici a fost menționată de unele cercetări. Autorii consideră că cel mai probabil cele două *locus*-uri interacționează producînd susceptibilitatea pentru diabetul de tip I, iar un diabetic trebuie să posede alele diabetogene situate pe ambele *locus*-uri. Rolul cromozomului 2 în transmiterea defectului genetic nu a fost însă confirmat (26).

Intervenția sistemului HLA necesită cîteva precizări. Pe o mică porțiune a brațului scurt al cromozomului 6 (fig. III B.16) există 4 *locus*-uri (A, B, C și D) care controlează cca 54 factori HLA diferiți (alele), care pot da naștere la mai multe milioane de combinații posibile. *Locus*-urile respective sînt reprezentate de molecule polipeptidice cu greutate moleculară între 28 000 și 43 000 daltoni, care nu ocupă mai mult de 1/1 000 din genomul uman total. În timp ce *locus*-urile A, B și C se manifestă pe suprafața aproape a tuturor celulelor nucleate, *locus*-ul D are o distribuție tisulară limitată, de unde și dificultatea de determinare.

Studiile inițiale ale grupelor HLA la diabeticii de tip I au sugerat existența a 2 gene de susceptibilitate pentru diabetul de tip I: una asociată cu B_8 și alta cu B_{15}. Ulterior însă, s-a observat că asocierea este mai puternică cu antigenele DRW_3 și DRW_4 situate pe *locus*-ul D. S-a observat că antigenele B_8 și DRW_3 și B_{15} și DRW_4 tind să apară împreună mai frecvent decît ar fi de așteptat prin simpla întîmplare (dezechilibru de legătură). În prezent, s-au definit două tipuri de asocieri diabetogene și o asociere de protecție sau antidiabetogenă (tabelul III B.16).

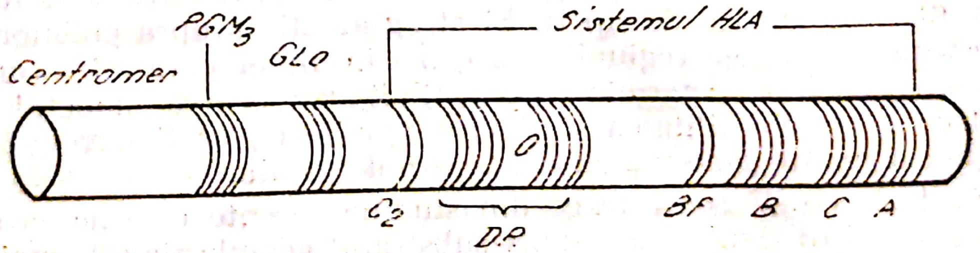


Fig. III B.16 — Dispoziția *locus*-urilor situate pe cromozomul 6, implicate în transmiterea predispoziției pentru diabetici de tip I.

Susceptibilitatea pentru diabetul zaharat poate fi dată de una sau de mai multe gene ale regiunii HLA. Ele au fost numite ipotetic „gene de susceptibilitate la boală“, acționînd în raport cu factorii exogeni. Riscul relativ (probabililitatea cu care purtătorii unui antigen vor face boala,

Tabelul III B.16

Semnificația unor asocieri între diferite *locus*-uri HLA

Primul haplotip diabetogen (diabet autoimun): B_8—DRW_3—A_1. Se caracterizează prin prezența anticorpilor anticelulei insulare, tendință la autoimunitate, titru scăzut de anticorpi la insulinele exogene;
Al doilea haplotip diabetogen (diabet imun): B_{15}—DRW_4—A_2—CW_3. Se caracterizează prin titruri mari de anticorpi antivirali și de anticorpi pentru insulinele exogene. Nu are tendință la autoimunitate.
Asocierea antidiabetogenă (antiimună): B_7—DRW_2—A_3.

comparativ cu indivizii care nu posedă acest antigen) este de 2,4 pentru antigenul B_8 și de 1,8 pentru antigenul BW_{15}; riscul celor ce posedă ambele antigene este de 7,14 (83).

Participarea HLA în mecanismul patogenetic diabetogen este susținută cu unele argumente de ordin imunogenetic: antigenele HLA se aseamănă ca structură cu agenții virali; antigenele HLA pot acționa ca receptori pentru unele virusuri sau hormoni; unele antigene HLA sînt în dezechilibru de legătură cu o serie de gene implicate în răspunsul imun (37).

Transmisia susceptibilității genetice prin antigenele HLA pare a fi identică, indiferent dacă vîrsta de debut este mai mică (sub 20 de ani) sau mai mare (după 40 de ani) (79).

În ultima vreme (90), a fost implicată în transmisia genetică a diabetului și gena insulinică situată pe cromozomul 11. Ea conține 3 clase alelice formate din circa 40, 80 și 100 perechi de oligonucleide. Diabetul de tip I ar putea fi asociat cu unele particularități ale *locus*-ului polimorfic de lîngă gena insulinică. Acest *locus* ar putea influența expresia unui alt *locus*, ca de exemplu *locus*-urile HLA de pe cromozomul 6. În acest caz, efectul diabetogen ar fi indirect (prin intermediul altui cromozom), astfel încît sinteza moleculei de insulină poate fi normală. Totuși nu s-a exclus încă posibilitatea ca o secreție de insulină biologic hipoactivă să stea la baza unor cazuri de diabet.

O modificare a structurii genei insulinice a fost evidențiată de Rotwein și colab. (90) în diabetul de tip II. Ei atrag atenția asupra polimorfismului structural din stînga regiunii 5' a genei insulinei, care într-o anumită configurație ar putea determina susceptibilitatea pentru diabetul de tip II. Pentru ca susceptibilitatea să devină manifestă, ar fi nevoie însă de interacțiunea cu alte gene sau cu alți factori de mediu.

O concluzie ce se poate trage din studiile recente este aceea că atît în tipul I, cît și în tipul II de diabet substratul genetic ține de mai mulți cromozomi (au fost implicați cromozomii 6, 2 și 11), iar pe un cromozom, de mai multe *locus*-uri. Eterogenitatea formelor clinice de diabet ar fi consecința asocierii variabile a genelor de susceptibilitate, a căror penetranță pare a fi diferită. Tabloul se complică încă prin efectul declanșator sau modulator al predispoziției genetice de către unii factori de mediu.

Agenții virali. Există numeroase date sugerînd intervenția infecțiilor virale în apariția unor cazuri de diabet. Mai multe virusuri (Coxsackie grupul B, urlian, rubeolic, encefalomiocarditic, hepatitic, gripal, mononucleozic) au fost implicate în lezarea insulelor Langerhans printr-un tropism mai mare sau mai mic pentru acest țesut (19; 73). Variația sezonieră a incidenței diabetului zaharat, cu un maximum de incidență primăvara și toamna a fost susținută (29; 76; 104), dar nu este totdeauna evidentă.

Pe lîngă asocierea temporală viroză-diabet (este drept, rareori întîlnită), alte argumente în sprijinul acestei idei ar fi: diabetul de tip I apare în special la copil, mai susceptibil la infecții; boala debutează uneori brusc, așa cum se întîmplă cu cele mai multe viroze; aspectul histologic al pancreasului copiilor morți în comă diabetică inaugurală prezintă leziuni de „insulită“; boala poate să apară în absența oricărei susceptibilități genetice, apreciate pe baza *marker*-ilor recunoscuți pînă în prezent.

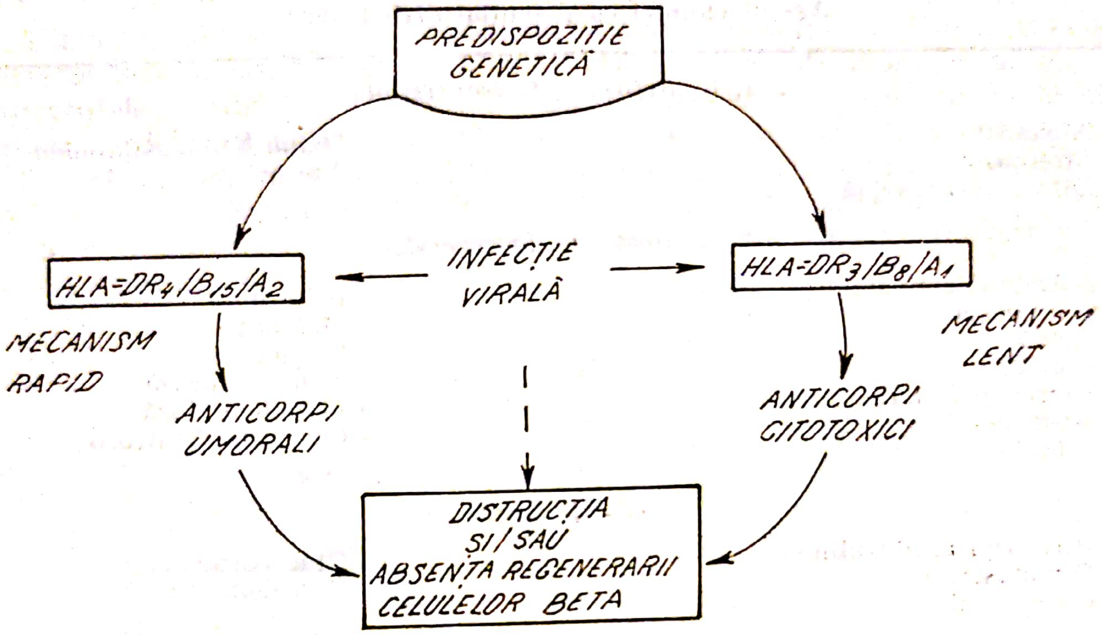


Fig. III B.17 — Interrelația etiopatogenică de tip imun între factorii genetici și virali.

Nici unul din argumentele de mai sus nu este însă infailibil. Cele mai multe din cazurile de diabet tip I se instalează după vîrsta de 20 de ani și în absența oricărui semn de infecție clinică. Dealtfel, Craighead (19) susține această idee, arătînd că în cursul unei infecții masive cu virus Coxsackie B$_4$ (sușă implicată mai des în etiologia diabetului), care a afectat 50% din populația S.U.A. (demonstrată prin prezența anticorpilor virali), mai puțin de 0,2% din populație au făcut un diabet de tip I. Totuși, titrul anticorpilor la Coxsackie B$_3$ și B$_4$ a fost semnificativ mai mare la diabeticii aflați mai aproape de debut decît ulterior (91).

În momentul de față, se consideră că unele infecții virale, posibil subclinice, ar putea să realizeze, la persoanele prezentînd o susceptibilitate genetică (înscrisă în codul cromozomilor 6, 2 sau 11), o alterare specifică a celulelor B pancreatice, ducînd apoi la declanșarea unui mecanism imun de distrucție lentă dar progresivă a acestora (fig. III B.17). Faptul că la șoareci timectomia previne apariția diabetului zaharat după infecția cu virus encefalomiocarditic, subliniază obligativitatea asocierii celor doi factori.

Agenţii toxici. În 1940, s-a constatat că o substanţă anticanceroasă, aloxanul, poate distruge selectiv celulele B, producînd diabet la şobolani, şoareci şi alte animale de experienţă. Ulterior, s-a constatat că aceeaşi acţiune este excercitată de streptozotocin (alt agent anticanceros), pirininil (un deratizant) etc. O listă a agenţilor chimici cu potenţial B-citotoxic ireversibil sau reversibil este redată în tabelul III B.17.

Tabelul III B.17

Agenţi chimici cu potenţial diabetogen*

1. *B-citotoxicitate ireversibilă*

— Aloxan
— Streptozotocin
— Difeniltiocarbazină
— Oxină-9-hidroxikinolen
— Vacor

2. *B-citotoxicitate reversibilă*

— 6-Aminonicotinamidă
— L-asparaginază
— Azidă
— Cianidă
— Ciproheptadină
— Acid dehidroascorbic
— Fluorid
— Iodacetat
— Malonat
— Tiazide
— 2-Deoxiglucoză
— Manoheptuloză
— Compuşi N-nitrozo

3. *Alţi agenţi*

— Anticorpi antiinsulinici
— Somatostatin
— Catecolamine
— Glucocorticoizi
— Glucagon

* Unii dintre ei sînt utilizaţi în inducerea diabetului experimental.

Deşi în ultima vreme (43) unii din aceşti agenţi (ca de exemplu compuşii N-nitrozo prezenţi în carnea de berbec afumată consumată de anul nou în Islanda) au fost incriminaţi în mod direct în etiologia unor cazuri de diabet de tip I, nu se ştie nici în ce măsură şi nici în ce mod ei pot afecta celulele B pancreatice. Cel mai probabil este că, pe fondul unei predispoziţii genetice, ei pot modifica structura şi în consecinţă antigenicitatea acestor celule, declanşînd acelaşi proces imun pe care-l poate declanşa şi o infecţie virală.

Mecanismul patogenetic imun. Principala modificare histologică întîlnită în pancreasul diabeticilor de tip I morţi accidental sau în cetoacidoză inaugurală este insulita cu infiltraţie limfomonocitară care caracterizează mai curînd un proces imun decît infecţios. Se presupune că predispoziţia genetică menţionată anterior constă în „vulnerabilitatea moştenită" a celulelor B pancreatice de a deveni antigenice şi, în consecinţă, de a declanşa producţia în organism a unor anticorpi specifici capabili să medieze uneori distrucţia lor (9; 15; 31).

Forma de diabet de tip I *autoimună* există în cadrul unor endocrinopatii ce recunosc acest mecanism, ca boala Addison, boala Hashimoto, boala Graves şi anemia pernicioasă. Acest diabet de tip I autoimun este caracterizat prin prezenţa în ser a anticorpilor antiinsulari, care pot apărea cu ani de zile înaintea instalării bolii clinice, persistînd apoi ani sau zeci de ani. Acest tip de diabet apare la orice vîrstă, fiind mai frecvent la femei. Haplotipul HLA mai frecvent întîlnit în această formă de diabet este D_8—DW_3. Administrarea de insulină exogenă la acești bolnavi nu este urmată, de regulă, de apariția anticorpilor antiinsulinici. Alterarea echilibrului imun în aceste cazuri se manifestă nu numai prin prezența anticorpilor antiinsulari (11), dar și prin creșterea numărului de limfocite B, asociată cu creșterea limfocitelor K (10) și anomalia funcțională a limfocitelor T (9; 54).

Diabetul de tip I posibil indus *viral*, apare mai frecvent la persoanele purtătoare a haplotipului HLA B_{15}—DW_4. La acești bolnavi, anticorpii anticelulele insulare se găsesc în majoritatea cazurilor (în cca 80%), dar numai la debutul bolii (fig. III B.18). După cîteva luni, procentul scade la 30—40%, rămînînd oricum mai frecvent întîlnit decît în diabetul de tip II (5—8%). Incidența acestui tip de diabet este egală la ambele sexe, iar administrarea de insulină exogenă se însoțește de apariția anticorpilor antiinsulinici în titru mare (56).

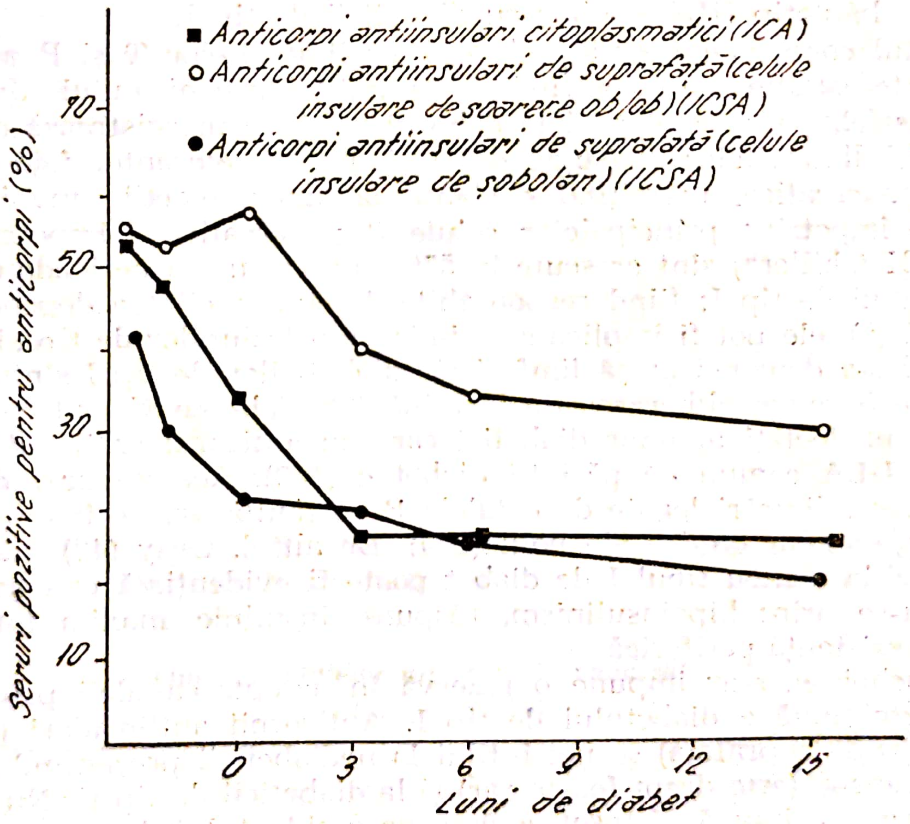


Fig. III B.18 — Dinamica diferitelor tipuri de anticorpi antiinsulari după debutul diabetului zaharat (după Nerup și Lernmark).

De menționat că imunitatea îndreptată împotriva celulelor insulare se exprimă prin producția fie a unor anticorpi anticitoplasmatici (care apar în aproximativ jumătate din cazuri), fie a unor anticorpi antiinsulari de suprafață (ce apar în altă jumătate de cazuri), mai rar prezența ambelor tipuri de anticorpi fiind concomitentă (56). Semnificația celor două tipuri de anticorpi este diferită, întrucît anticorpii îndreptați împotriva antigenului citoplasmatic pare că nu pot fi implicați în inițierea distrucției B-celulare, ei neavînd acces la antigenele intracelulare (84). Implicați în acest proces par a fi anticorpii insulari de suprafață capabili să interacționeze cu antigenele membranelor B-celulare. Mobilitatea acestor structuri permite deplasarea complexelor formate în membrană ducînd la realizarea unor aglomerări de tip imun la suprafața celulei (72). S-a demonstrat astfel că, în prezența complementului, serurile conținînd anticorpi antiinsulari de suprafață lizează 81% din celulele B, dar numai 10% din celulele A, D și PP (23).

În toate aceste tipuri susceptibilitatea pentru diabet este legată de unele componente celulare de suprafață dependente de genele localizate în complexele majore de histocompatibilitate DR3 și DR4, implicate în multe alte aspecte legate de răspunsul imun. Predispoziția genetică pentru diabet ar consta din moștenirea unui tip de reacție imunologică la celulele B mai mult sau mai puțin alterate (viral sau toxic), urmată apoi de distrugerea lor rapidă. O hiperactivitate a celulelor B, trădînd o vulnerabilitate la agenți externi a putut fi evidențiată la rudele nediabetice avînd un haplotip HLA similar cu diabeticii de tip I.

Studiul comportamentului subseturilor limfocitelor T și B a furnizat argumente suplimentare privind intervenția mecanismului diabetogen imun. Astfel, s-a constatat că la debutul bolii, se înregistrează o scădere a funcției limfocitelor T (supresoare) și deci a toleranței față de antigenele pancreatice, permițînd declanșarea unor reacții imunitare îndreptate împotriva principalelor celule B pancreatice. Dimpotrivă, limfocitele K („killer“) sînt crescute în 57% din cazuri în perioada de debut a diabetului de tip I; fiind responsabile de citotoxicitatea dependentă de anticorpi (5), ele pot fi implicate în inducerea leziunilor de tip „insulită“. De altfel s-a demonstrat că limfocitele diabeticilor de tip I sînt capabile să inhibe *in vitro* eliberarea de insulină (9). Celulele K sînt crescute și la copiii neafectați ai unor diabetici care au anticorpi antiinsulari și un haplotip HLA comun cu părinții diabetici (100). Aceasta ar indica prezența unor tulburări legate de celulele B cu multă vreme înaintea instalării simptomelor clinice ale bolii (100). De altfel, Gray (42) a arătat că predispoziția pentru tipul I de diabet poate fi evidențiată precoce, caracterizîndu-se prin: hipoinsulinism, răspuns insulinic maxim întîrziat și insulinorezistență periferică.

În încheiere, s-ar impune o rezervă în acceptarea ideii privind originea autoimună a diabetului de tip I. Anticorpii antiinsulari (citoplasmatici sau de suprafață) se pot întîlni la nediabeticii prezentînd alte boli autoimune sau (este drept foarte rar) și la diabeticii de tip II. Nu este exclus ca reacția imună să însoțească scena accidentului distrucției B-celulare fără a fi în același timp și cauză a ei (83).

Similitudini cu diabetul spontan al animalelor. Multe din observațiile clinice și imunologice înregistrate la om au fost verificate și amplificate în studii efectuate pe animale cu diabet spontan sau indus (69). Deși datele obținute la animal nu pot fi extrapolate fără precauții la om, ele au adus o serie de precizări de ordin etiologic și patogenetic, imposibil de obținut la om.

La animal, majoritatea formelor de diabet *spontan* apar în contextul obezității, hiperinsulinismului și rezistenței la insulină, caracteristice tipului II de la om. Boala se remite adeseori spontan sau prin restricții alimentare și scădere în greutate. Exemplu tipic pentru această formă de diabet este furnizat de șoarecele obez, cu numeroasele sale variante (șoarecele galben, șoarecele japonez etc.).

Diabetul spontan asemănător tipului I întîlnit la om apare mai rar la animale. Forma caracteristică a acestui tip este întîlnită la cca 30% din șobolanii BB (mutantă spontană a șobolanului Wister) la vîrsta de 60—120 de zile. Aspectul leziunilor pancreatice este de insulită (infiltrarea insulelor Langerhans cu limfocite și monocite). Acest aspect, care sugerează un proces autoimun, nu pare a fi declanșat de infecții, întrucît apare și la animalele menținute în mediu steril.

Ca și la om, diabetul poate fi produs prin procedee chirurgicale (pancreatectomii), infecții virale, administrarea unor hormoni sau a unuia din agenții toxici menționați.

MORFOPATOLOGIE. LEZIUNILE HISTOLOGICE ÎN DIABETUL DE TIP I

Elementul caracteristic al pancreasului bolnavilor cu diabet de tip I este hipotrofia insulelor Langerhans, care sînt mici, greu de identificat. Ele sînt alcătuite din cordoane celulare subțiri, înglobate într-o stromă mai mult sau mai puțin fibroasă. Dacă diabetul durează de ani, celulele B viabile restante sînt puțin numeroase, mai frecvente fiind celulele A, D și PP. Unele dintre ele sînt localizate extrainsular, subliniind caracterul lor disfuncțional.

În mod normal, insulele Langerhans au compoziția celulară indicată în tabelul III B.18.

În insulele Langerhans, a mai fost identificată o imunoreactivitate pentru peptidul inhibitor gastric, peptidul intestinal vasoactiv, secretină, corticotropină, endorfină, colecistokinină și pancreozimină, dar prezența unora dintre ele este controversată, iar semnificația lor fiziologică incertă (35).

În diabetul de tip I, cordoanele celulare mici prezente în insulele pancreatice sînt alcătuite în proporție de cca 70% din celule glucagonice,

Tabelul III B.18

Tipurile celulelor din insulele pancreatice
(după Geps, 35)

Celule	Sinonime	Frecvența aproximativă (%)*	Produsul hormonal
B	β, beta, celule insulinice	60—80	Insulină
A	α, alfa, A_2, celule glucagonice	20—40	Glucagon
D	δ, delta, A_1, celule somatostatinice	6—15	Somatostatin
PP	Celule F, celulele polipeptidului pancreatic	1**	Polipeptidul pancreatic
D1		sub 1	Incert

* Procentele se aplică pancreasului adult normal.
** Mai abundente în unii lobi din partea dorsală a capului pancreasului.

iar restul din celule secretante de somatostatin. Numai la debutul bolii celulele B sînt predominante în unele insule, prezentînd semne de hiperactivitate (degranulare și nuclei mari). În ciuda acestor zone de hiperplazie, numărul celulelor B este mai redus, fiind sub 10% din numărul normal. Contrar opiniei clasice, celulele B nu dispar complet în tipul I de diabet, nici după mulți ani de evoluție. Ele pot fi detectate la 50% din diabeticii cu durată de evoluție sub 10 ani și la 18% din cei cu o durată de evoluție mai mare. Constatarea histologică asupra viețuirii unor celule B după mulți ani de evoluție, corelează cu studiile clinice în care secreția de peptid C, martor al secreției endogene de insulină, poate fi pusă în evidență după 5, 10 sau chiar mai mulți ani de evoluție (3; 8; 21; 60; 61).

O leziune specifică diabetului de tip I este reprezentată de infiltrarea limfomonocitară a insulelor Langerhans („insulită“), care nu se întîlnește niciodată în diabetul de tip II. Acest tip de leziune este prezent la 2/3 din cazurile în care moartea a survenit în primele 6 luni de la debutul bolii. Ulterior, infiltratele dispar, rămînînd numai grupe celulare răzlețe secretante de glucagon și somatostatin prinse într-o rețea de stromă fibrozată. Aceste observații sugerează că în perioada de debut a diabetului de tip I, limfocitele sînt atrase de un antigen prezent numai în celulele B. Aceste observații sugerează, de asemenea, că insulitele pot fi responsabile de distrucția progresivă a celulelor B din pancreasul diabeticilor tineri. Distrucția selectivă a celulelor B însă, pledează împotriva rolului jucat în acest proces de anticorpii citotoxici anticelule insulare, care sînt îndreptați împotriva unui antigen citoplasmatic comun celor 4 tipuri de celule prezente în insulele Langerhans (11). O asemenea selectivitate ar putea-o avea însă anticorpii antiinsulari de suprafață, deși faptul nu a fost încă deplin dovedit.

În diabetul de tip I, în unele regiuni pancreatice pot apărea insule de neoformare, alcătuite inițial din celule B, ulterior însă și din celule A și D. Cu timpul, aceste imagini regenerative dispar complet.

Cauza distrucției celulelor în tipul I de diabet nu a fost complet elucidată. Datele morfologice sugerează că procesul patologic de insulită poate preceda instalarea clinică a bolii. Apariția insulitei se consideră a fi secundară unor infecții virale, unor reacții autoimune la celulele B (reacție primară sau declanșată de o infecție virală pe fondul unei predispoziții genetice).

Faptul că în procesul distrucției insulare celulele A (ca de altfel și cele D) persistă, ar putea explica hiperglucagonemia frecvent întîlnită, care l-a făcut pe Unger (107) să considere diabetul ca o boală bicelulară (celulele B și A) și bihormonală (hipoinsulinică și hiperglucagonemică).

DIABETUL DE TIP I ȘI REZERVA FUNCȚIONALĂ PANCREATICĂ (RFP)

Întrucît diabetul zaharat exprimă în primul rînd o alterare a secreției pancreatice endocrine de insulină, s-a încercat găsirea unui mijloc prin care să se poată aprecia capacitatea secretorie B-celulară restantă. La bolnavii cu diabet zaharat de tip II, dozarea insulinei plasmatice *à jeun*, postprandial sau după o probă de stimulare (cu glucoză sau tolbutamid), aduce informații extrem de valoroase. S-a demonstrat astfel că diabeticii aflați pe medicație orală, dar la care creșterea insulinică poststimulată este slabă, au mari șanse ca mai curînd sau mai tîrziu să devină insulinodependenți.

La bolnavii cu diabet de tip I, aflați pe tratament cu insulină, datorită anticorpilor antiinsulinici care apar în mai mult de 2/3 din cazuri, dozarea insulinei plasmatice devine inoperantă. În această situație, aceeași informație poate fi obținută prin studiul concentrației plasmatice a peptidului C (n=0,25—0,63 pmol/ml).

La 6 min. după administrarea i.v. a 1 mg de glucagon, ea crește la 0,86—1,88 pmol/ml. O evaluare a capacității discriminatorii a testului la glucagon a arătat că valoarea predictivă a unui test pozitiv a fost de 84%, iar a unui test negativ de 100%. Faptul că în 16% din cazuri secreția endogenă nu poate fi stimulată prin glucagon sugerează „insensibilitatea“ celulelor B la unii stimuli fiziologici (20).

Secreția pancreatică restantă în diabetul de tip I. O cantitate măsurabilă de peptid C plasmatic este prezentă la aproape toți diabeticii de tip I la debutul bolii. Valorile întîlnite însă corespund la cca 25% din concentrația plasmatică maximală întîlnită la nediabetici. După introducerea tratamentului insulinic, capacitatea secretorie crește, la 7 zile dublîndu-se față de situația inițială, pentru a fi maximală după 2—6 luni. Ulterior însă, funcția B-celulară scade. Problema refacerii parțiale a rezervei funcționale pancreatice explică remisia parțială a diabetului (49; 61).

Madsbad (61) analizează 267 diabetici cu debut între 10 și 20 de ani și găsește că după doi ani de evoluție secreția endogenă B-pancreatică era practic totdeauna prezentă. Pe un grup de bolnavi cu o durată de evoluție de 4,9 ani, secreția B-celulară a fost evidentă în 66% din cazuri. După 10—35 ani însă, procentul scade la 15%. În același timp, se înregistrează și o diminuare a creșterii maximale a peptidului C după stimulare, de la 0,7 nmol/l la bolnavii cu evoluție sub 4,9 ani, la 0,1 nmol/l după 10 ani de evoluție.

Deși mecanismul prezervării funcției B-celulare nu se cunoaște cu precizie, cîteva fapte indică factorii care intervin în păstrarea capacității de secreție endogenă a insulinei și anume:

a) concentrația plasmatică a peptidului C este cu atît mai mare cu cît vîrsta de instalare a diabetului de tip I este mai mare (61);

b) concentrația plasmatică a peptidului C este cu atît mai mare cu cît diagnosticul a fost mai precoce și tratamentul mai prompt;

c) refacerea capacității secretorii B-celulare este cu atît mai mare cu cît este mai bun echilibrul metabolic în perioada instituirii tratamentului substitutiv cu insulină (60). Un echilibru mai bun înseamnă de regulă și o doză mai mare de insulină. Din păcate, efectul controlului glicemic strict în perioada inițială asupra RFP nu este decît tranzitor (61);

d) nu pare a exista o relație pozitivă între rezerva funcțională B-celulară și prezența de anticorpi anticelule insulare sau frecvența unor anumite grupe HLA;

e) de multe ori, rezerva secretorie B-celulară nu răspunde la stimulul fiziologic, glucoza, chiar la concentrații mari sanguine ale acesteia, de 5—6 g/l. Totuși ea răspunde la arginină, tolbutamid sau glucagon (20);

f) secreția B-celulară reziduală este funcțională, adică intervine în limitarea excursiilor glicemice mari, precum și în limitarea cetogenezei hepatice, întrucît prima stație asupra căreia acționează insulina endogenă este ficatul (61);

g) peptidul C plasmatic înregistrat la debut corelează bine cu concentrația HbA_{1c}, indicînd că epuizarea secreției B-celulare este legată de mărimea perioadei dezechilibrului metabolic înaintea precizării diagnosticului și instituirii tratamentului.

RFP joacă un rol important în stabilitatea metabolică a diabeticului. Astfel, s-a putut constata o relație inversă între concentrația plasmatică a peptidului C și amplitudinea medie a excursiilor glicemice (MAGE) la bolnavii cu aceeași durată de evoluție a bolii. În adevăr, labilitatea diabetului este întîlnită mai rar la bolnavii cu rezervă secretorie B-celulară, în timp ce ea este frecventă la cei fără RFP (101). Mai mult, necesarul de insulină este invers corelat cu peptidul C *à jeun* sau cel înregistrat după stimularea cu glucoză (61).

Pentru ca secreția endogenă pancreatică să aibă o valoare funcțională evidentă, concentrația plasmatică a peptidului C după stimulare trebuie să depășească 0,30 nmol/l, valoare ce reprezintă 25% din răspunsul înregistrat la individul normal. Se pare totuși că la mulți copii și adolescenți cu o durată de evoluție mai mare de 5 ani semnificația funcțională a secreției endogene B-celulare este mică (61).

Demonstrarea rolului secreției endogene în prevenirea dezechilibrului metabolic reiese bine din figura III B.19, în care este indicată creșterea glicemică înregistrată după întreruperea insulinei la doi diabetici, dintre care unul prezintă încă o RFP, în timp ce la altul aceasta este practic absentă.

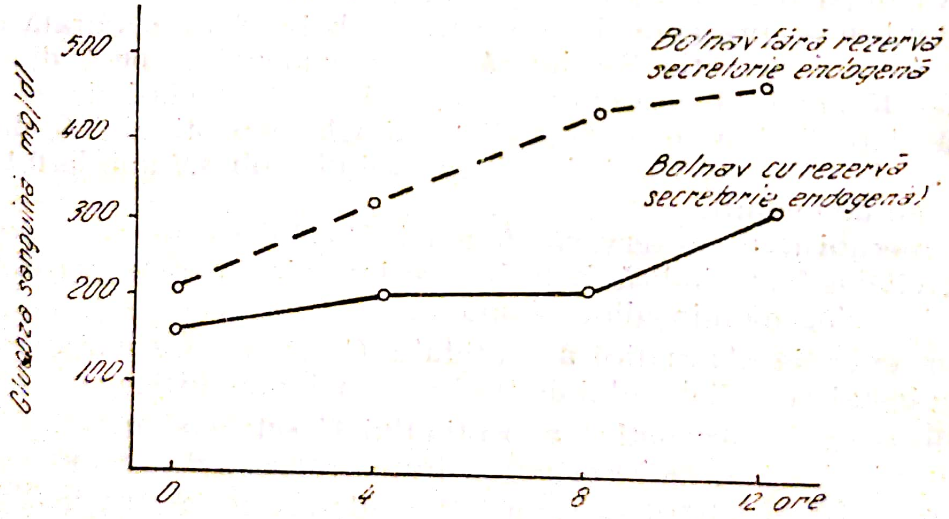


Fig. III B.19 — Creșterea glicemică înregistrată după întreruperea insulinei la un bolnav cu rezervă secretorie insulinică, comparativ cu alt bolnav fără această rezervă.

Remisia tranzitorie a diabetului de tip I. La debutul diabetului de tip I, există încă o secreție pancreatică endogenă, apreciată atît prin insulinemia plasmatică, cît și prin dozarea peptidului C (61). La 23 diabetici nou descoperiți, cu vîrste cuprinse între 6 și 31 ani, insulinemia plasmatică bazală înregistrată de noi a variat între 5 mU./l și 28 mU./l. Ultima valoare este mai mare decît cea întîlnită la nediabetici (15—20 mU./l), cu diferența că insulinemia plasmatică *à jeun* la diabetici însoțește o glicemie situată între 200—400 mg/dl. În plus, o încărcare suplimentară cu glucoză sau chiar cu un prînz obișnuit, crește puțin sau deloc insulinemia plasmatică. În fig. III B.20 este redată creșterea postprandială glicemică (A) și insulinemică (B) la 10 nediabetici și la un grup de 12 diabetici de tip I, înaintea începerii tratamentului insulinic.

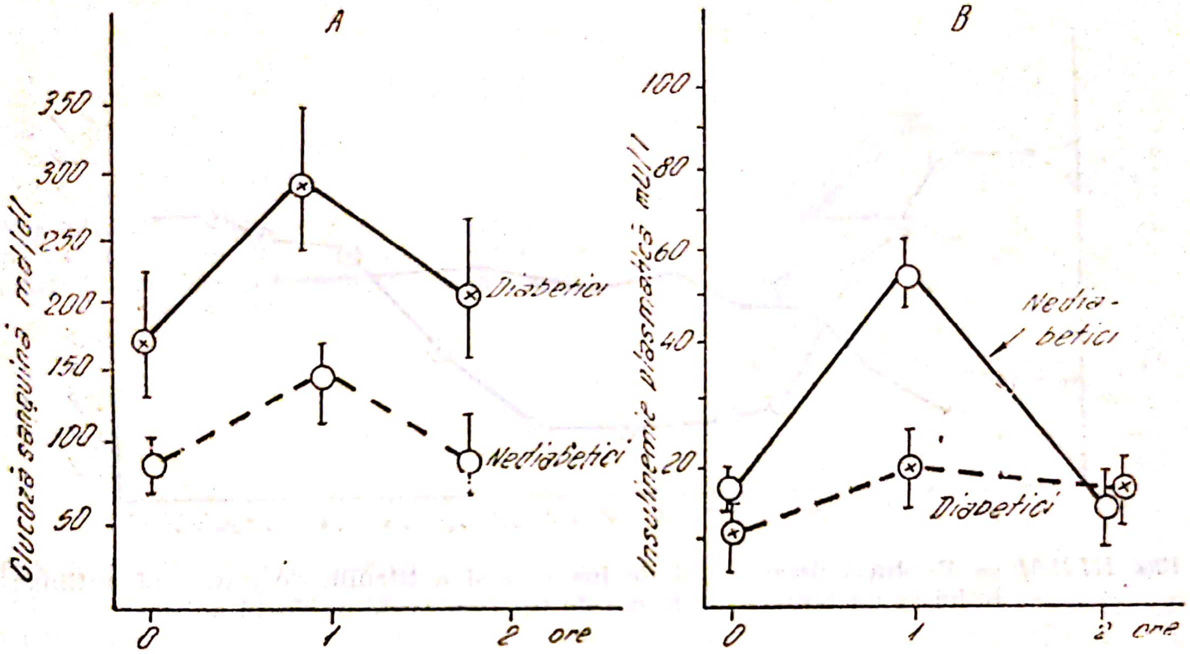


Fig. III B.20 — Creșterea postprandială glicemică (A) și insulinemică (B) la 10 nediabetici și 12 diabetici de tip I.

În multe cazuri, după introducerea tratamentului insulinic secreția de insulină pancreatică crește, scăzînd în mod paralel necesarul exogen. Frecvența și importanța perioadei de remisie pare legată de controlul metabolic realizat în primele luni de tratament (61). Remisia pare a fi însă totdeauna tranzitorie (60), chiar dacă durata sa poate atinge uneori cîțiva ani. În această perioadă, funcția secretorie B-celulară își revine parțial, fiind capabilă uneori să mențină homeostazia glicemică fără un aport insulinic exogen.

În fig. III B.21 este redată schematic evoluția bolnavilor cu diabet de tip I privită prin prisma necesarului de insulină. Inițial, necesarul de insulină se situează în jurul dozei de 1,0 U./kgcorp (30 U. la un copil de 30 kg). După cîteva luni, necesarul scade, în perioada de remisie situîndu-se în jur de 0,3 U./kgcorp (10 U. la un copil de 30 kg). În această perioadă, necesarul poate fi mai mare decît cel menționat, dar mai mic decît cel inițial (remisie parțială) sau dimpotrivă poate să scadă pînă la 2—4 U./zi. În această din urmă situație, administrarea insulinei se face în speranța (neconfirmată încă) a prelungirii perioadei de remisie. După un timp mai scurt (cîteva săptămîni) sau mai lung (ani), necesarul de insulină crește, revenind către dozele iniţiale. Perioada de remisie s-a terminat şi ea nu va mai reveni niciodată. Mai mult, cînd diabetul a debutat înainte de 10—12 ani, saltul fizic înregistrat la pubertate, la care se adaugă furtuna endocrină ce caracterizează această etapă a dezvoltării, se însoţeşte de o creştere sensibilă a necesarului de insulină, de multe ori tot aşa de tranzitor ca şi scăderea necesarului de insulină în perioada de remisie.

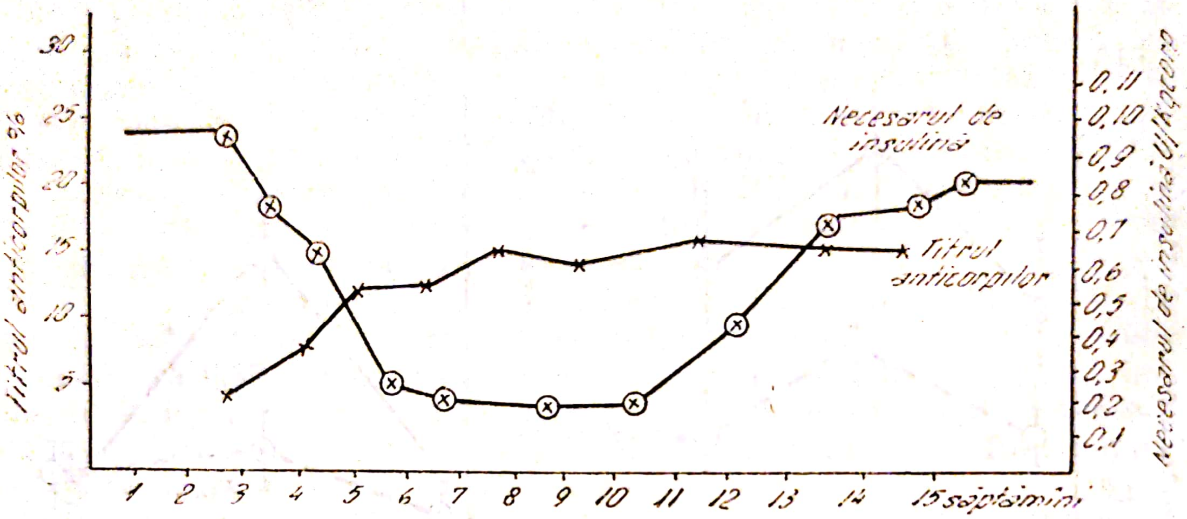


Fig. III B.21 — Evoluţia necesarului de insulină şi a titrului de anticorpi antiinsulinici la un bolnav cu diabet de tip I cu vechime de 14 ani.

Mecanismul remisiei tranzitorii nu se cunoaşte cu precizie. Substratul său funcţional este legat de refacerea parţială a capacităţii secretorii B-celulare (75). Studiul secreţiei endogene pancreatice apreciate în cursul testului oral sau i.v. de toleranţă la glucoză sau după administrarea i.v. de glucagon indică, de regulă, o creştere considerabilă (61; 75). Există totuşi cazuri în care răspunsul B-celular indică numai o uşoară ameliorare, marcată clinic prin scăderea necesarului insulinic şi o scădere a HbA_{1c}. S-a putut, de asemenea, constata că în unele cazuri celulele B răspund la glucoza administrată oral, dar nu şi la cea administrată i.v., sugerînd o sensibilitate mai mare la stimulii hormonali enterali decît la glucoză. În fine, se pare că în perioada de remisie sau către sfîrşitul ei, pancreasul epuizat secretă granule imature, cu exces de proinsulină, iar în unele situaţii numai proinsulină (61).

Remisia parţială apare mai frecvent în cazurile diagnosticate înaintea epuizării complete a RFP (49). Definind remisia parţială printr-o scădere a necesarului de insulină cu mai mult de 1/3 faţă de doza iniţială, ea a fost întîlnită de cîteva ori mai frecvent la diabeticii de tip I descoperiţi înaintea apariţiei cetoacidozei, faţă de cei descoperiţi în cetoacidoză sau chiar comă diabetică inaugurală.

Merită de menţionat faptul că în perioada de remisie, deşi glicemiile *à jeun* pot să se apropie de normal, o încărcare orală cu glucoză indică aproape invariabil alterarea profundă a toleranţei, valorile maxime atingînd şi chiar depăşind 300 mg/dl (fig. III B.22). Această constatare justifică considerarea remisiei ca fiind nu numai tranzitorie, dar şi parţială.

Refacerea secreției endogene este numai unul din mecanismele remisiei tranzitorii. În cazurile noastre, am observat, uneori, că în această perioadă sensibilitatea bolnavilor la administrarea exogenă de insulină este excesivă, astfel încît doze mici de numai 4 sau chiar 2 U., care la subiectul normal rămîn fără un răspuns clinic, sînt capabile să inducă hipoglicemii importante. Este foarte probabil că, cel puțin în unele cazuri, această „hipersensibilitate" la insulină ar putea fi explicată prin creșterea numărului receptorilor insulinici sau prin aviditatea excesivă a acestora pentru molecula de insulină. Se știe că, deși numărul receptorilor insulinici *per* celulă este de cca 50 000 în adipocite și de cca 250 000 în hepatocite, efectele maximale (transportul intracelular de glucoză) sînt observate cînd numai o mică proporție din receptorii insulinici (sub 10%) sînt ocupați (63). Această ocupare poate fi rapidă și puternică sau, dimpotrivă, lentă și slabă. Prima situație ar corespunde hipersensibilității la insulină, cea de a doua hiposensibilității, situație întîlnită în obezitate sau în diabetul de tip II cu exces ponderal sau cu hiperlipoproteinemie, indiferent de vîrsta la care apare. Caracterul „dinamic" al receptorilor insulinici este susținut și de constatarea creșterii numărului lor pe eritrocite în cursul tratamentului cu biguanide. Aceasta ar explica efectele favorabile obținute cu această medicație în unele cazuri de diabet de tip I.

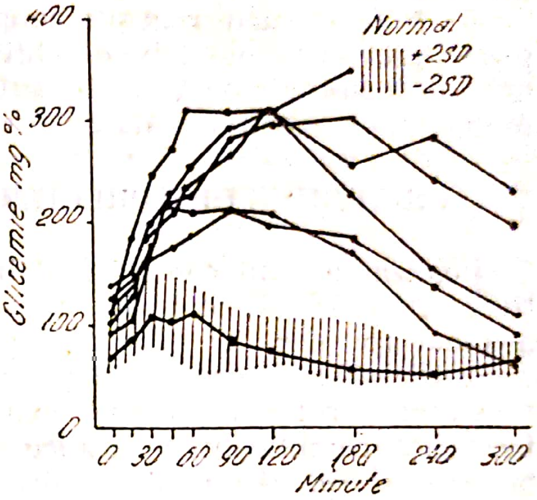


Fig. III B.22 — Curbele de hiperglicemie provocată orală la 7 diabetici de tip I aflați în perioada de remisie (după Park).

Printre factorii implicați în stoparea perioadei de remisie trebuie menționați anticorpii la insulina exogenă, capabili în unele circumstanțe să inducă o „rezistență imunologică" prin blocarea moleculei de insulină înainte de a fi legată de receptori. Intervenția unui astfel de mecanism este puțin probabilă, întrucît în unele din cazurile noastre (49) apariția anticorpilor la insulină (care are loc la 3—4 săptămîni de la începerea tratamentului substitutiv), a coincis nu cu terminarea fazei de remisie, ci cu instalarea ei (fig. III B.21). Totuși, Ludvigsson (61) găsește că la diabeticii cu anticorpi antiinsulinici concentrația de peptid C plasmatic este mai mică, iar necesarul de insulină mai mare.

Care este atitudinea practică ce trebuie adoptată în perioada de remisie? În primul rînd este necesară o urmărire clinică și biologică atentă, pentru a surprinde atît instalarea remisiei, cît și terminarea ei. Apariția hipoglicemiilor impune scăderea dozei de insulină pînă la 4 sau chiar 2 U./zi. Oprirea completă a insulinoterapiei și eventual administrarea medicației orale nu va fi făcută decît sub control permanent (determinarea zilnică a glicozuriei) și numai dacă sensibilitatea la insulină este atît de mare încît induce hipoglicemii chiar la dozele amintite. La acești bolnavi, administrarea insulinei trebuie să vizeze nu numai evitarea unei hiperglicemii, dar și stimularea creșterii fiziologice, care necesită de regulă o insulinemie plasmatică mai mare.

În fine, întrucît remisia temporară apare mai frecvent și este mai pronunțată la bolnavii bine echilibrați în perioada de debut, dozele inițiale de insulină trebuie să fie suficient de mari pentru a suplini complet funcția pancreatică deficitară.

CRITERIILE DE APRECIERE A CONTROLULUI METABOLIC

Realizarea unui control metabolic optim constituie principalul obiectiv al îngrijirii diabeticului, în stabilirea lui participînd deopotrivă atît medicul (prin întocmirea unui program terapeutic judicios), cît și pacientul însuși. Necesitatea obținerii acestui control metabolic decurge din constatarea relației pozitive existente între dezechilibrul metabolic și frecvența complicațiilor cronice degenerative. Acest dezechilibru metabolic nu se referă numai la valoarea glicemiei, ci și la compuși de natură lipidică (lipide totale, colesterol, trigliceride) și proteică (fibrinogen, aminoacizi plasmatici, glicoproteine, hemoglobine glicozilate). Fără a cunoaște semnificația lor individuală sau mecanismul intim care a produs modificarea concentrației lor plasmatice, aceștia participă într-o măsură mai mare sau mai mică la realizarea „modelului biochimic patogen“ capabil să explice caracterul difuz al leziunilor degenerative vasculare, nervoase sau de altă natură.

Avînd în vedere amploarea modificărilor biochimice existente la bolnavii diabetici, ne putem ușor explica dificultățile întîmpinate în alegerea unuia sau a mai multor criterii de apreciere a gradului controlului metabolic. Cum era de așteptat, inițial atenția a fost îndreptată către glucoza sanguină. Glicemia împreună cu glicozuria diurnă rămîn încă indicatorii cei mai folosiți, iar pentru unele servicii nespecializate, indicatorii exclusivi pentru aprecierea echilibrului sau a dezechilibrului metabolic. Mai mult, acești parametri sînt determinați lunar, trimestrial, iar uneori anual. Este evident că valoarea informațiilor obținute la aceste intervale de timp rămîn extrem de limitate. Să mai adăugăm faptul că în ziua testării, valoarea glucozei poate fi cu totul alta decît cea obișnuită, fie datorită condițiilor mai neobișnuite în care se face testarea (întîrzierea orei de recoltare și în mod inevitabil a orei de injectare a insulinei, oboseala unui drum lung cu trenul efectuat de regulă în cursul nopții etc.), fie datorită *stress*-ului psihic reprezentat de examinarea medicală. Chiar dacă toți acești factori suplimentari de eroare sînt înlăturați, rămîne deschisă problema neconcordanței posibile dintre glicemia *à jeun* și valorile glicemiei înregistrate în alte momente ale zilei în special postprandial (13).

Pentru a se ajunge la selectarea unor criterii mai informative de control metabolic s-a pornit de la analiza „profilului glicemic normal“. Se știe că la subiectul nediabetic excursiile glicemiei postprandiale nu depășesc 40—80 mg/dl peste valorile bazale, revenirea către valoarea inițială făcîndu-se o oră mai tîrziu, adică la două ore de la aportul alimentar. S-a constatat că la diabetici oscilațiile glicemiei în cursul zilei sau de la o zi la alta sînt foarte mari. Diferența între cea mai mică valoare (uneori sub limita inferioară a normalului) și cea mai mare (creștere mult peste valoarea normală) poate depăși 300 și 400 mg/dl. Amplitudinea acestor excursii a putut fi verificată în cursul înregistrării continue a glucozei sanguine, constatîndu-se că unii bolnavi prezintă o mare labilitate glicemică, în timp ce alții au o relativă stabilitate (13).

Pentru a obține o informație mai bună asupra stabilității sau instabilității metabolice a diabeticului au fost propuși mai mulți indicatori, ca de exemplu MAGE („Mean Amplitude of the Glycemic Excursions“), amplitudinea medie a excursiilor glicemice, care se calculează pe baza diferențierilor înregistrate pre- și postprandial la cele trei mese principale (94).

Valoarea M a lui Schlichtkrull (94) este un indicator mai complex, calculat pe baza a 7 valori glicemice din cursul zilei, după o formulă complicată și în consecință lipsită de interes practic.

MODD („Mean Of Daily Difference“), media diferențierilor zilnice, vizează aprecierea variațiilor glicemice de la o zi la alta (68; 94).

În practica zilnică de spital (dar încă imposibil de aplicat în ambulator), informații utile sînt furnizate de determinarea unui profil glicemic care să cuprindă: o valoare *à jeun*, valori postprandiale la 2 ore și o glicemie la orele 2,00 noaptea.

Criteriile unui control metabolic bun sînt:

— o glicemie *à jeun* sub 140 mg/dl

— o glicemie la 2 ore după masă sub 180 mg/dl

— o diferență între glicemia maximă și minimă din cursul zilei sub 120 mg/dl

— evitarea glicemiilor sub 50 mg/dl.

În ultima vreme, în multe țări s-au introdus teste semicantitative simple de determinare a glicemiei la domiciliu, făcînd posibilă urmărirea de mai multe ori pe zi a glicemiei și ajustarea tratamentului în raport cu valorile obținute; o asemenea testare are o mare valoare practică, întrucît ea se face în condițiile obișnuite de viață, care s-au dovedit a fi uneori mult diferite de cele din spital.

Timpii recomandați pentru testare sînt: *à jeun*, înainte de mese, înainte de culcare și la 3 noaptea; valorile obținute înaintea mesei de prînz și a celei de seară pot fi foarte utile. Informațiile primite în acest fel s-au dovedit a avea o corelație bună ($r=0,89$) cu valorile obținute prin înregistrarea continuă a glicemiei. Indicațiile unui astfel de control sînt: prag renal anormal pentru glucoză, sarcină, diabetul instabil, prezența complicațiilor cronice.

Glicozuria constituie o altă sursă de informații privind echilibrul metabolic.

Determinarea cantitativă și semicantitativă (cu ajutorul bandeletelor de tip Clinistix) a glicozuriei este o metodă mai ușor acceptată de bolnav decît determinarea glicemiei, chiar dacă aceasta se face prin înțeparea pulpei degetului. Unii diabetici apreciază dezechilibrul metabolic prin unele metode indirecte simple ca: apariția unor cristale de glucoză pe o lamelă de sticlă pe care s-a lăsat să se usuce o picătură de urină sau prin caracterul lipicios al urinii. Evident, indicațiile obținute în acest fel sînt cu totul aproximative.

Chiar atunci cînd glicozuria este determinată cantitativ în patru prize zilnice, obținute în interval de 6 ore, există unele limitări în interpretarea rezultatelor.

O primă dificultate rezultă din nivelul variabil de la caz la caz al pragului renal pentru glucoză, care în mod normal se situează la 180 mg/dl. În multe cazuri însă, pragul renal al glicozuriei poate să scadă pînă la 135 mg/dl, explicînd glicozurii mari la glicemii normale. Deseori, glicozuria poate să fie absentă la glicemii situate între 200—300 mg/dl, indicînd un prag renal ridicat pentru glucoză. Există și o variație diurnă în pragul renal pentru glucoză, valorile cele mai mari apărînd dimineața. Scăderea matinală a pragului renal s-ar putea datora hipercortisolismului fiziologic de dimineață. O corelație bună s-a putut stabili între valoarea medie a glicemiei (apreciată prin înregistrarea continuă) și glicozuria fracționată cantitativă exprimată prin grame *per* oră; colectarea fracționată a urinii este însă dificil de realizat. În plus, interpretarea glicozuriei fracționate este limitată de golirea incompletă a vezicii în cursul unor micțiuni, astfel încît glucoza prezentă în urina restantă poate da o falsă glicozurie la următoarea determinare, perioadă în care glucoza poate fi nulă sau scăzută.

Pentru cazurile la care simptomatologia clinică indică un dezechilibru metabolic important, pe urina recoltată se poate determina calitativ și cetonuria, a cărei prezență indică iminența sau chiar prezența acidozei metabolice.

În ultimii ani, determinarea hemoglobinei glicozilate sanguine a pus la dispoziția medicului practician un valoros indicator al controlului metabolic glucidic în timp. Bazele biochimice ale glicozilării hemoglobinei sînt în prezent cunoscute. Se știe că glucoza este o moleculă reactivă, putîndu-se uni cu grupările amino-libere din moleculele proteice. Primul produs format în această reacție este o bază Schiff reversibilă (fig. III B.23). Baza Schiff poate suferi un reanjament chimic, produsul ketaminic astfel format fiind mult mai stabil. Molecula de glucoză rămîne atașată

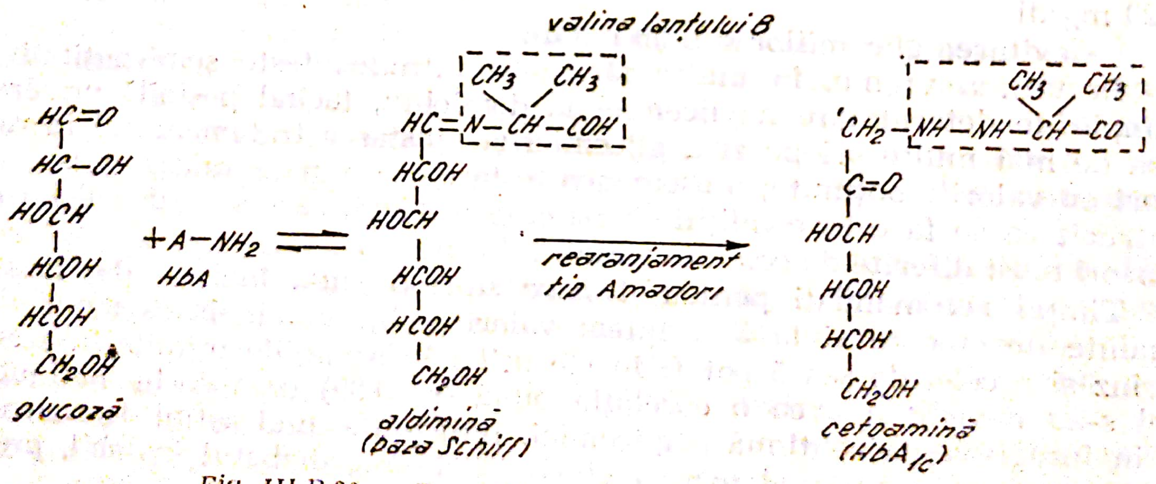


Fig. III B.23 — Reacțiile de formare a Hb glicozilate.

de molecula proteică pînă la dezintegrarea acesteia. Întrucît această reacţie este neenzimatică, cantitatea de proteină glicozilată astfel formată este o funcţie a glicemiei medii şi a duratei de viaţă a proteinei respective. Această relaţie a dus la ideea obţinerii unei informaţii indirecte privind glicemia integrată prin determinarea procentului de glicozilare al diferitelor proteine (40).

S-a constatat că multe proteine din organism suferă o glicozilare nespecifică, neenzimatică, incluzînd proteinele din cristalin, din membrana bazală a glomerurilor renali, din nervi, din colagen, din hematii, din plasmă, din peptidele urinare şi din hemoglobină (40). Informaţia oferită de ele nu este identică. Proteinele plasmatice, de exemplu, au un timp de înjumătăţire de numai 7—10 zile, indicînd controlul metabolic pe o durată intermediară (1—2 săptămîni). Dimpotrivă, durata de supravieţuire a hematiilor este de 120 de zile, astfel încît aprecierea gradului de glicozilare a hemoglobinei indică situaţia metabolismului pe o perioadă mai lungă (4—6 săptămîni).

Normalizarea valorilor acestor hemoglobine glicozilate, necesită 4—6 săptămîni de euglicemie, întrucît hematiile care sînt formate cu valori mari de glicohemoglobine trebuie distruse şi înlocuite cu altele avînd o concentraţie normală de glicohemoglobină.

Glucoza sanguină se leagă în forma stabilă ketaminică de azotul terminal al lanţului B al hemoglobinei. Aceasta se numeşte HbA$_1$, care are trei fracţiuni (a, b şi c), ultima indicînd de fapt fracţiunea glicozilată.

În mod normal, glicohemoglobinele reprezintă 4—8% din hemoglobina totală. Creşterile hemoglobinelor glicozilate sînt determinate după 1—4 săptămîni de hiperglicemie persistentă, putînd să atingă, în timp, valori de 15 şi chiar 20% din hemoglobina totală. Totuşi hiperglicemiile acute (6—24 de ore) pot creşte hemoglobina glicozilată cu cca 1,3%. Această fracţiune de glicozilare rapidă poate fi înlăturată printr-o tehnică bazată pe instabilitatea bazei Schiff nou formată. Astfel incubarea hematiilor într-un mediu bazic cu glucoză la 37° timp de cîteva ore înlătură fracţiunea instabilă.

Determinarea hemoglobinei glicozilate se face prin trecerea hemoglobinei printr-o coloană conţinînd o răşină schimbătoare de cationi (Biorex) sau prin metode colorimetrice. Tehnicile sînt destul de laborioase şi în orice caz costisitoare pentru a fi folosite pe scară largă. Criteriile de apreciere a gradului de control metabolic în raport cu valoarea HbA$_{1c}$ sînt redate în tabelul III B.19.

Tabelul III B.19

Criteriile gradului de control metabolic în raport cu concentraţia HbA$_{1c}$

Grupa de control	% HbA$_{1c}$	Glicemia medie integrată corespunzătoare
Normal	4—6	110 mg/dl
Control bun	8—10	160 mg/dl
Control mediocru	10—12	200 mg/dl
Control rău	peste 12	peste 200 mg/dl

În fig. III B.24 (după 77) este redată relația între HbA_{1c} (%) și glicemia sanguină medie (mg/dl).

Din păcate numai un procent mic din diabeticii de tip I (probabil sub 15%) au o hemoglobină A_{1c} în limite normale. Mai mult de 50% prezintă o hemoglobină A_{1c} în medie de 12% indicînd un dezechilibru metabolic de lungă durată (40). Trebuie ținut seama de faptul că procente mari de HbA_{1c} se întîlnesc la bolnavii cu anemie prin deficiență de fier, la bolnavii uremici sau hiperlipemici.

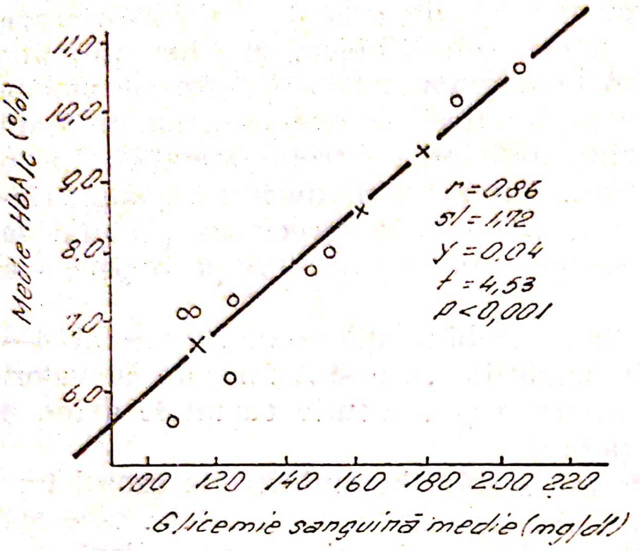


Fig. III B.24 — Corelația dintre HGA_{1c} și valorile glicemice medii (după Drexler).

Alți parametri metabolici, a căror semnificație rămîne încă mai puțin bine precizată, sînt fibrinogenul, glicoproteinele, aminoacizii și lipidele plasmatice. Se poate afirma că nu poate fi considerat ca bine echilibrat un diabetic prezentînd valori crescute ale lipidelor totale, trigliceridelor și/sau colesterolului. Se știe că, în plus, dezechilibrul metabolic, uneori net la 50% din bolnavi, prezintă valori crescute ale lipidelor plasmatice, încadrabile cel mai ades în tipurile IV și IIb. Tabloul lipidic se normalizează în cca jumătate din aceste cazuri prin asocierea unei insulinoterapii corecte cu o dietă corespunzătoare și un regim de activitate fizică bine condus.

Semnificația hiperlipoproteinemiilor din diabetul juvenil poate fi diferită. Într-un procent de cazuri, care poate cuprinde pînă la 20% din bolnavi, este posibilă existența unei hiperlipoproteinemii primare și în parte independente de diabet. Marea lor majoritate însă este dependentă de insuficiența insulinică, care în mod obișnuit are o acțiune de stimulare a lipoproteinlipazei implicate direct în metabolismul trigliceridelor. Ca o consecință a insuficienței insulinice, la mulți copii diabetici lipoliza este crescută, exprimată în valorile mari ale acizilor grași neesterificați plasmatici, care în parte pot explica și concentrațiile crescute ale corpilor cetonici, chiar dacă de multe ori aceștia sînt sub limita necesară inducerii unei acidoze metabolice.

Dealtfel, o deprivare insulinică de scurtă durată (8—12 ore) provoacă o creștere rapidă nu numai a glicemiei, dar și a precursorilor lipidici ai corpilor cetonici (61).

În fine, pentru criteriile de control metabolic ar trebui incluse: indicele ponderal (care trebuie menţinut între limite normale), presiunea arterială, viteza de conducere nervoasă, activitatea electrică oscilatorie înregistrată pe electroretinogramă, proteinuria selectivă, capacitatea de efort etc.

Un dezechilibru metabolic poate fi oglindit şi în valorile crescute ale hormonilor de contrareglare ca: glucagonul, STH, 1,25-dihidroxivitamina D_3, cortisolul plasmatic, hormonii tiroidieni (în special revers T_3). S-a putut constata un paralelism între concentraţia unora din aceşti hormoni şi valoarea plasmatică a hemoglobinei A_{1c} (40).

Dezechilibrele endocrine respective pot fi o consecinţă (reacţie) la tulburările metabolice; la rîndul lor, dezechilibrele endocrine pot acţiona printr-un cerc vicios în perpetuarea şi chiar agravarea dezechilibrelor metabolice.

CREŞTEREA ŞI DEZVOLTAREA COPILULUI DIABETIC

Modificările morfologice şi psihice care survin în copilărie, incluzînd şi pubertatea, nu au un echivalent ca mărime în nici una din celelalte perioade ale vieţii. Creşterea şi dezvoltarea (20% din înălţimea şi 50% din greutatea adultului sînt cîştigate în adolescenţă), implică o corelaţie precisă între factorii determinanţi endogeni (explozia hormonală caracteristică) şi cei exogeni (aportul corespunzător de principii nutritive). Vulnerabilitatea metabolică a copilului diabetic nu poate fi contracarată decît printr-un tratament corespunzător, insulina jucînd în acest caz rolul unui adevărat hormon de creştere.

Deşi pubertatea apare cu cca 2 ani mai devreme la fete decît la băieţi, desfăşurarea ei este asemănătoare.

Mecanismul pubertăţii nu se cunoaşte cu precizie. Se pare că momentul declanşării este „programat“ central. Ea debutează printr-o hipersecreţie de FSH şi LH, care stimulează dezvoltarea gonadelor, pînă atunci imature. Secreţia de estradiol (la fete) şi de testosteron (la băieţi), induc modificările fenotipice caracteristice maturării sexuale (fig. III B.25). Factorul nutriţional este extrem de important în desfăşurarea normală a acestor evenimente, astfel încît orice tulburare metabolică afectează profund creşterea şi dezvoltarea.

Întîrzierea în creştere şi maturare ce caracterizează sindromul Mauriac, exprimă extrem de limpede impactul insuficienţei insulinice şi a tulburărilor metabolice consecutive asupra declanşării şi desfăşurării pubertăţii.

Chiar cînd tabloul clinic al sindromului Mauriac nu se instalează, s-a constatat că 50% din copiii diabetici dezechilibraţi metabolic prezintă o pubertate întîrziată şi o creştere necorespunzătoare vîrstei (55). Corectarea tulburărilor metabolice este marcată de reluarea ritmului normal de creştere şi dezvoltare. Un rol important în asigurarea dezvoltării normale a copilului diabetic este insulinizarea corespunzătoare. Necesarul insulinic creşte în cursul pubertăţii cu cca 25% faţă de valorile anterioare. Menţinerea dozei de insulină la dozele anterioare echivalează cu realizarea unui hipoinsulinism, capabil să explice tulburările de creştere şi dezvoltare. În plus, datorită hiperglicemiei şi celorlalte dezechilibre metabolice vor apărea şi primele semne ce caracterizează complicaţiile cronice diabetice.

Întîrzierea în creștere a fost pusă în legătură cu o alterare în metabolismul somatomedinelor (78). Acestea sînt peptone hormonale produse de ficat ca răspuns la stimularea STH hipofizar. Se pare că multe din acțiunile periferice ale hormonului de creștere se fac prin intermediul somatomedinelor.

În nanismul de tip Laron, avem de-a face cu o secreție normală de STH, dar cu un deficit congenital în producția de somatomedine. Multe din tulburările de creștere (incluzînd cea produsă de deprivarea proteică și diabetul experimental) se însoțesc de o scădere a somatomedinelor plasmatice, corectabile prin înlăturarea deficitului primar.

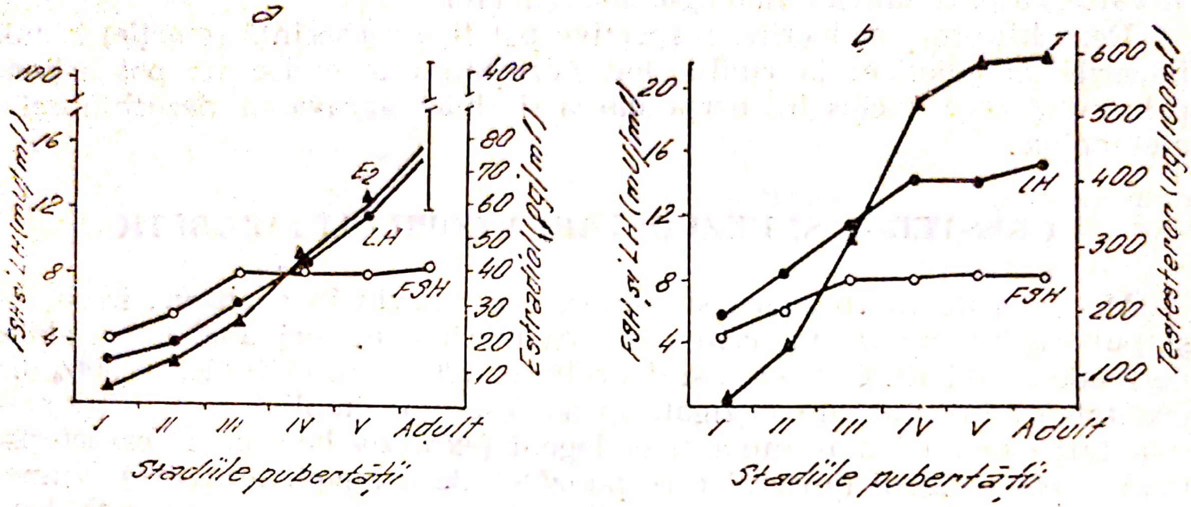


Fig. III B.25 — Modificări hormonale survenite în cursul perioadei pubertare la fete (A) și la băieți (B) (după Drexler).

O tulburare întîlnită ceva mai rar la copiii diabetici este excesul ponderal, care a fost explicat printr-o hiperinsulinizare a acestora. Atingerea greutății „critice“ poate declanșa pubertatea înaintea atingerii înălțimii corespunzătoare vîrstei și sexului respectiv.

În cadrul tulburărilor de creștere și dezvoltare ale diabeticului au fost incluse mai multe forme clinice. Alături de sindroamele Mauriac și Nobécourt, care vor fi detaliate mai departe a fost descris și așa-zisul infantilism diabetic. La băieți, se manifestă prin întîrzierea în creșterea și dezvoltarea oaselor precum și a caracterelor sexuale secundare. La fete, mai frecvent decît în dezvoltarea fizică se constată deseori o întîrziere a menarhei sau cînd aceasta a apărut la vreme, cicluri neregulate cu perioade amenoreice mai lungi sau mai scurte. Se înregistrează în aceste cazuri o discordanță între dezvoltarea fizică (bună) și sexuală (incompletă).

În cazurile în care, în ciuda aparenței unei bune dezvoltări a caracterelor sexuale secundare (sîni, pilozitate) uterul rămîne de tip infantil, tratamentul amenoreei (primare sau secundare) trebuie să vizeze atît dezvoltarea ciclului cît și dezvoltarea uterului. În acest sens, se recomandă administrarea de etinilestradiol, zilnic cîte un comprimat de 0,02 mg timp de 21 de zile; din a 15-a zi pînă a 21-a zi se asociază și cîte o tabletă de 10 mg de acetat de medroxiprogesteron.

O acțiune asemănătoare (dar mai puțin fiziologică) poate fi realizată prin administrarea în zilele 1, 10 și 20 a cîte o fiolă de estradiol (25 000 U.), asociată în zilele 17, 19 și 21 cu cîte o fiolă de progesteron (10 mg).

Fără o echilibrare corectă a diabetului există puține șanse ca o astfel de terapeutică să fie eficientă. În acest sens, alături de tratamentul insulinic o atenție deosebită trebuie acordată dietei, care trebuie să asigure un aport corespunzător de principii nutritive. De asemenea, trebuie știut că un tratament endocrin intempestiv poate avea mai curînd efecte nedorite, accentuînd tulburările metabolice și dezechilibrul diabetului.

Sindromul Mauriac. În anul 1934, Mauriac a descris un sindrom particular întîlnit la unii copii diabetici cu debutul bolii înaintea pubertății, caracterizat clinic prin întîrziere în dezvoltarea staturoponderală („nanism armonios"), adipozitate cu dispoziție particulară (repartizată la nivelul gîtului, toracelui și abdomenului), facies lunar de tip „cortizonic", cuperoza pometților, osteoporoză, infantilism genital, hepatomegalie importantă (abdomenul bolnavului mult mărit de volum), dezvoltare intelectuală normală (24).

Frecvența acestui sindrom este variabilă: 1—8% din 1 000 diabetici cu evoluție sub 16 ani (57). Procentul însă poate atinge 20% din copiii diabetici, cînd îngrijirea lor a fost necorespunzătoare.

Sindromul Mauriac exprimă un dezechilibru metabolic complex apărut înainte de perioada pubertății, în momentul în care în mod obișnuit creșterea are ritmul cel mai înalt. Cauzele dezechilibrului sînt legate de tratamentul incorect; hipoinsulinizarea bolnavului într-o perioadă în care necesarul insulinic este crescut joacă un rol central. Se adaugă de regulă dietele dezechilibrate (hipoglucidice, hipoproteice, hiperlipidice).

Din punct de vedere biochimic, se înregistrează o alterare profundă a tuturor metabolismelor. Glicemiile oscilează între valori crescute și scăzute (majoritatea bolnavilor fac parte din categoria diabeticilor labili), aminoacidemia plasmatică este modificată (crește concentrația aminoacizilor glucoformatori), hiperlipemia (în particular hipertrigliceridemia) poate fi considerată ca o regulă. La acestea se adaugă aproape invariabil alterări ale probelor funcționale hepatice și, în cazurile severe, apariția unei ciroze hepatice.

Tulburările endocrine sînt multiple și în mare parte răspunzătoare de dezechilibrele metabolice menționate. Hipercortisolismul pare a juca un rol central, explicînd în mare măsură întîrzierea în dezvoltare („nanismul cortizonic" este bine cunoscut) precum și aspectul general al bolnavului (adipozitatea, faciesul etc.). Lui i s-ar datora neoglucogeneza din proteine și, în consecință, întîrzierea în dezvoltarea staturală. În adevăr, valorile plasmatice ale STH sînt fie normale, fie crescute în special în forma de diabet labil.

Spre deosebire însă de subiectul normal, la care creșterea STH se însoțește de o hipersecreție de insulină (necesară promovării sintezelor proteice), la diabetici hipoinsulinismul cronic împiedică procesul fiziologic de creștere. Aceasta explică atributul de „factor de creștere", acordat insulinei. Ruperea echilibrului dintre insulină și hormonii hiperglicemianți stimulează neoglucogeneza din proteine, transformînd un material eminamente plastic (aminoacizii) într-unul energetic.

Infantilismul genital (dezvoltarea insuficientă a caracterelor sexuale secundare: absența pilozității pubiene și axilare, întîrzierea dezvoltării organelor sexuale, testicule hipoplazice și ectopice la băieți, iar la fete amenoree cu hipotrofie mamară) se datorează acelorași factori care împiedică creșterea normală, la care a fost incriminat și un element de disfuncție hipotalamohipofizară (24).

Modificările histologice hepatice sînt caracteristice: în cele mai multe cazuri se constată prezența unor hepatocite voluminoase și turgescente cu cîțiva nuclei vacuolari sau picnotici. Se observă o considerabilă încărcare cu glicogen asociată adeseori cu steatoza de grade variate și o reacție fibroasă moderată. Caracteristică este prezența glicogenului intranuclear cu aspect și structură diferite de cel al citoplasmei. Uneori se întîlnește și acumulare intralizozomală de lipofuscină (24). Cu toate aceste modificări profunde, probele hepatice pot rămîne multă vreme normale sau mai puțin alterate decît ne-am așteptat (65).

În cazurile evoluînd de multă vreme, bolnavul prezintă întreaga gamă a complicațiilor cronice microangiopatice (retinopatie, glomeruloscleroză, eventual cu sindrom Kimmelstiel-Wilson și insuficiență renală), precum și celelalte complicații cronice (neuropatie, tulburări trofice cutanate etc.).

Sindromul Nobécourt. În 1919, Nobécourt a descris un sindrom clinic asemănător într-o oarecare măsură sindromului Mauriac, de care se deosebește prin lipsa adipozității.

Bolnavii prezintă întîrziere în dezvoltarea staturoponderală, abdomen mărit de volum (corespunzînd unei hepatomegalii induse de steatoză masivă), membrele gracile, fesele plate.

În patogenia sindromului, ar participa insuficiența de insulină și restricția glucidică ce declanșează neoglucogeneza din proteine, împiedicînd creșterea și determinînd apariția steatozei hepatice datorită carenței în aminoacizii esențiali (57).

DIABETUL INSTABIL („BRITTLE DIABETES“)

Înregistrarea continuă a glicemiei și determinarea pe scară largă a HbA_{1c} a scos în evidență procentul mare de diabetici de tip I (peste 80%) la care echilibrul metabolic este suboptimal. Este greu de apreciat în ce măsură contribuie la acest dezechilibru tratamentul incorect, atîta vreme cît există încă opinii diferite privind insulinoterapia optimă, dieta adecvată și pragul optim de activitate fizică indicat în diabetul de tip I. Mai mult, o conduită terapeutică identică poate fi eficientă în unele cazuri și ineficientă în altele.

Dacă se analizează un grup de diabetici, se poate constata că, judecați după amplitudinea excursiilor glicemice diurne, aproximativ 50% se înscriu în categoria „diabetului stabil“ (diferență între cea mai mică și cea mai mare glicemie în 24 ore sub 150 mg/dl). În alte 30% din cazuri, o excursie glicemică diurnă > 150 mg/dl poate fi explicată prin tratamentul incorect: doză prea mare sau prea mică de insulină, diete incorecte ca structură și ca distribuție în cursul zilei, efort fizic inadecvat ca intensitate și neconcordant cu administrarea insulinei. Corectarea tratamentului și armonizarea în timp a celor trei elemente terapeutice fundamentale (insulină, dietă, efort) poate avea un efect spectacular asupra gradului de control și a stabilității metabolice a acestor bolnavi. Într-un procent de aproximativ 10% din cazuri, cauza instabilității metabolice poate fi consecința unei infecții cronice (tuberculoză pulmonară, infecție urinară trenantă, granulom dentar, otită cronică etc.). Mai rar, cauza dezechilibrului poate fi reprezentată de o parazitoză intestinală sau biliară. Înlăturarea acestor cauze este rapid urmată de o ameliorare a stabilității metabolice și o scădere apreciabilă a necesarului insulinic. După cum se observă în tabelul III B.20 aceste cazuri sînt incluse în categoria labilităților secundare (de cauză exogenă), corectabile.

Tabelul III B.20

Factorii de labilitate metabolică

Labilitate metabolică esențială (factori endogeni):
- Rezervă B insulară mică sau absentă
- Răspuns glucagonic inadecvat
- Răspuns cortisolic crescut
- Reacție hipofizară (STH) crescută
- Reacție tiroidiană inadecvată
- Prezența sau absența anticorpilor insulinici
- Tulburare în transportul și metabolismul periferic al insulinei
- Reacție inadecvată la *stress*

Labilitate metabolică secundară (factori exogeni):
- Doze inadecvate (prea mari sau prea mici) de insulină
- Diete incorecte
- Efort fizic inadecvat
- Infecții
- Parazitoze intestinale

O mențiune specială trebuie făcută pentru așa-zisul *efect Somögyi* descris de acest autor în anul 1951. Este vorba de un incident terapeutic declanșat de administrarea unor doze prea mari de insulină. Răspunsul hiperglicemic ce urmează unor hipoglicemii de cele mai multe ori nocturne și nesesizate de bolnav, este incorect interpretat ca o insuficiență de insulină. Reacțiile hiperglicemice matinale se însoțesc de o glicozurie importantă, determinînd medicul să crească doza de insulină. Reacțiile menționate se repetă cu intensitate din ce în ce mai mare, astfel încît, după 2—3 creșteri ale dozei de insulină, bolnavul poate ajunge în cetoacidoză. În această situație, atitudinea terapeutică constă în scăderea la jumătate a dozei de insulină, moment care coincide cu o ameliorare spectaculară a echilibrului metabolic.

Evident, nu orice diabetic este susceptibil la o hiperinsulinizare printr-un efort Somögyi. Mecanismul poate fi legat de un răspuns întîrziat, dar excesiv, al hormonilor de contrareglare. Întîrzierea răspunsului explică hipoglicemia nocturnă, în timp ce stimularea tardivă excesivă explică reacția hiperglicemică matinală. Necorectarea la timp a hipoglicemiei induse insulinic, ar putea fi legată și de o latență în eliberarea glucozei din glicogenul hepatic, a cărui structură ar putea fi diferită (mai stabilă) decît la nediabetici. Glicogenul din ficatul copiilor cu sindrom Mauriac prezintă o astfel de caracteristică.

Efectul Somögyi trebuie diferențiat de *creșterea matinală paradoxală a glicemiei* („down phenomenon“) produsă de o accentuare a rezistenței la insulină. Creșterea glicemiei asociată cu un necesar crescut de insulină între orele 5—9 dimineața a fost observată în cursul tratamentului convențional cu insulină și confirmată prin conectarea bolnavilor la pancreasul artificial (99). Această rezistență matinală la insulină a fost atribuită hipercortisolismului fiziologic de dimineață, asociat cu creșterea nocturnă a STH. Blocarea cortisolului cu metopironă nu ameliorează însă rezistența la insulină. Această rezistență lipsește la nediabetici, iar la diabetici este foarte pronunțată în cazurile cu labilitate metabolică mare. S-a propus ca explicație o variație circadiană a sensibilității țesuturilor periferice la acțiunea insulinei. Orice factor circadian capabil să crească producția matinală de glucoză sau să scadă utilizarea ei poate induce fenomenul „down". Spre deosebire de ceea ce se întîmplă în sindromul Somögyi, scăderea chiar mică a insulinei accentuează fenomenul. Dimpotrivă, creșterea dozei de insulină duce la normalizarea profilului glicemic matinal (99).

Diabetul instabil *esențial* se datorează unor cauze endogene și, în consecință, numai parțial corectabile. Particularitățile clinice și biochimice ale acestor bolnavi sînt indicate în tabelul III B.21.

Tabelul III B.21

Caractere clinice și biologice la bolnavii cu diabet labil

— Predominent la diabeticii tineri, subponderali
— Tendință la cetogeneză cu instalare rapidă
— Oscilații glicemice diurne mari (peste 300 mg/dl)
— Hemoglobina A_{1c} crescută (peste 10%)
— Glicozurii importante, parțial explicate de scăderea pragului renal pentru glucoză
— Valori crescute ale hormonilor: rT_3, STH, glucagon, cortizol
— Tulburări digestive (vărsături) în cursul cetoacidozei
— Frecvența semnelor de neuropatie vegetativă
— Labilitate psihică

Factorii endogeni implicați în instabilitatea diabeticilor sînt multipli. Participarea lor poate fi diferită de la caz la caz, astfel încît este greu de presupus ca ei să fie regăsiți în toate cazurile. Dealtfel, nici unul din factorii implicați patogenetic în inducerea labilității nu este esențial sau indispensabil.

O primă cauză de instabilitate este absența rezervei endogene pancreatice (47), pe care Madsbad (61) a analizat-o recent pe larg. Prezervarea unei secreții endogene pancreatice cu valoare funcțională (20; 101) pare a fi decisivă atît în limitarea creșterilor glicemice postprandiale, cît și a reacțiilor hipoglicemice interprandiale. Spre deosebire de insulina exogenă, a cărei absorbție se face independent de nevoile organismului, insulina endogenă este stimulată numai atunci cînd survine o hiperglicemie importantă, limitînd în mod automat excursia ei excesivă. Inhibiția secreției endogene de insulină cînd glicemia a trecut din zona hiperglicemică în cea normoglicemică ar putea juca un rol important în prevenirea reacției hipoglicemice induse fie de insulina administrată, fie de un efort fizic suplimentar sau neprevăzut.

Rolul unei *secreții inadecvate de glucagon* poate fi important în facilitarea excursiilor glicemice ample, mai ales în zona hiperglicemică (87;

101; 107). În mod normal, glucagonul este stimulat de glicemie sub 50 mg/dl, fiind inhibat de o glicemie mai mare de 160 mg/dl. El intervine „în oglindă“ cu secreția de insulină, stimulată de hiperglicemie și inhibată de hipoglicemie (fig. III B.26). Se știe că la diabetici există o hiperglucagonemie, mai rar absolută, mai frecvent relativă în raport cu hiperglicemia, care în mod normal ar trebui să inhibe secreția celulelor A. Excesul de glucagon este deosebit de marcat în cetoacidoză. Această hipersecreție inadecvată de glucagon ar putea explica glicogenoliza hepatică exagerată și accentuarea hiperglicemiei. Există, de asemenea, și situația inversă, în care răspunsul glucagonemic la hiperglicemie este suprimat, probabil printr-o alterare paralelă (de tip distructiv) a celulelor A. În această situație, alterarea secreției de glucagon se exprimă printr-o tendință la hipoglicemie.

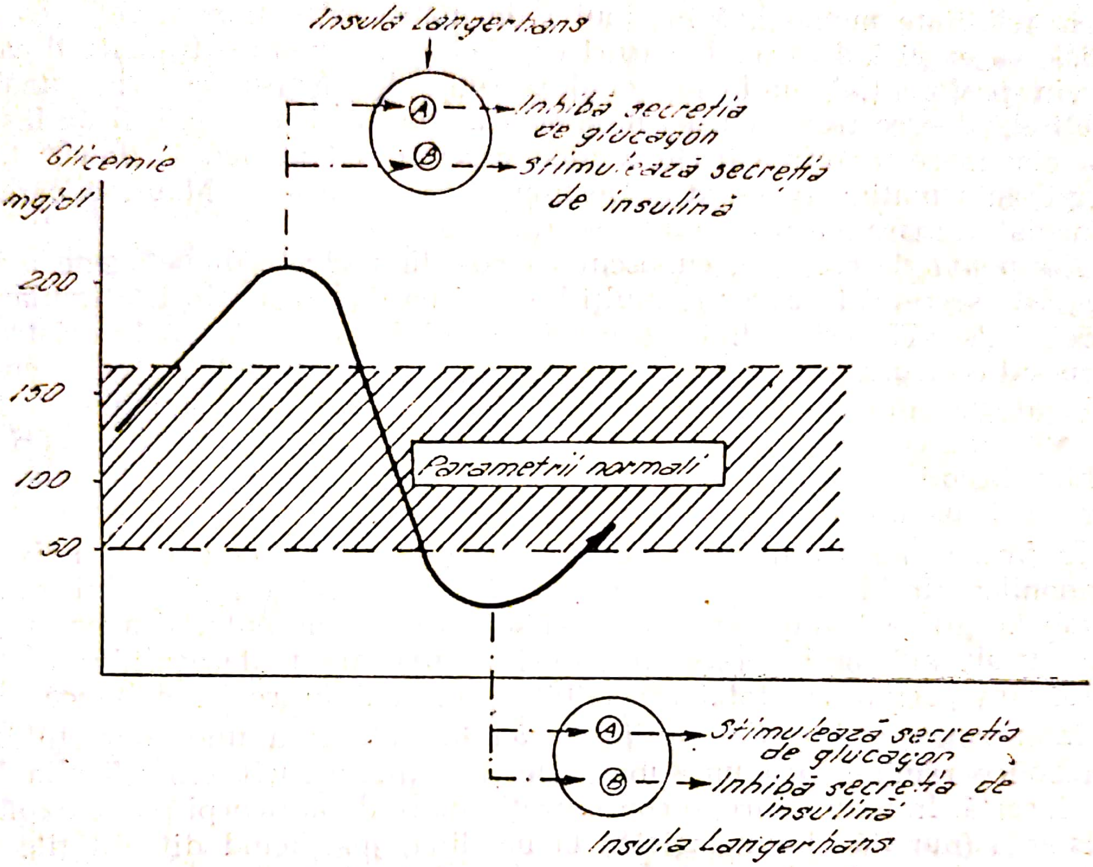

Insula Langerhans
A
B
Inhibă secreția de glucagon
Stimulează secreția de insulină
Glicemie mg/dl
200
150
100
50
Parametrii normali
A
B
Stimulează secreția de glucagon
Inhibă secreția de insulină
Insula Langerhans

Fig. III B.26 — Participarea insulinei și glucagonului în asigurarea homeostaziei glicemice.

Cortisolul a fost implicat în geneza labilității unor diabetici, datorită efectului său modulator asupra metabolismelor glucidic, lipidic și proteic. Multe din efectele acestui hormon înregistrate la subiectul normal sînt contrabalansate de secreția endogenă de insulină, astfel încît din interacțiunea lor rezultă o concentrație normală de glucoză, de acizi grași liberi și de corpi cetonici. În diabetul de tip I, în absența secreției insulinice endogene, acest echilibru hormonal este extrem de fragil. Așa se explică efectul cetogenetic al administrării de corticosteroizi în aceste cazuri. S-a demonstrat, de exemplu, că inhibiția sintezei endogene de cortisol prin administrarea de metopironă (inhibitorul farmacologic al 11-B-hidroxilazei care mediază transformarea dezoxicorticosteronului în cortisol) duce la scăderea concentrației bazale a corpilor cetonici. Scăderea cetonemiei bazale este prevenită prin administrarea exogenă de cortisol.

Ținînd seama de aceste date se poate presupune că unul din factorii de instabilitate metabolică în tipul I de diabet, este hipersecreția cortisolică, ea explicînd în unele cazuri episoadele cetonemice tranzitorii care survin preferențial dimineața cînd secreția de cortisol este maximală. Dealtfel, hipercortisolemia de dimineață poate explica necesarul de insulină mai mare în prima parte a zilei, precum și fenomenul „down“ (hiperglicemia matinală) amintit. De asemenea, sindromul Mauriac pare a fi mediat în mare măsură de hipersecreția cortisolică.

Hormonul de creștere, cunoscut ca posedînd efecte diabetogene marcate, este secretat în exces la mulți bolnavi cu diabet de tip I. Stimularea secreției de STH prin administrare de insulină, arginină sau înregistrată în cursul efortului sau al somnului este crescută la diabetici. Aceste creșteri sînt mai importante în formele labile de diabet, fiind maxime în decompensarea cetoacidotică. O creștere disproporționat de mare a STH la o hipoglicemie indusă insulinic amplifică hiperglicemia reacțională, la care participă, după cum am văzut, și glucagonul.

În fine, concentrații plasmatice crescute de *revers Tr* (forma activă a hormonilor tiroidieni), pare mai curînd o consecință a dezechilibrului metabolic (61; 98), după cum, aceeași semnificație ar putea-o avea și hipercortisolismul sau hipersecreția de STH (101). Aceste dezechilibre metabolice sînt parțial sau total reversibile prin echilibrarea metabolică.

Intervenția *anticorpilor antiinsulinici* în inducerea unor dezechilibre metabolice rămîne încă un subiect de discuții, întrucît semnificația lor este incertă. În cazuri rare, o concentrație mare de anticorpi poate explica rezistența (numită „imunologică“) la insulină, justificînd dificultățile de echilibrare a acestor bolnavi. În alte cazuri însă, dimpotrivă, o concentrație moderată a acestor anticorpi poate facilita controlul metabolic, acționînd ca un „tampon“ în momentul resorbției maxime a insulinei, eliberînd-o apoi treptat, pe măsura epuizării insulinei administrate s.c. În acest fel, timpul de înjumătățire al insulinei crește și, în consecință, durata ei de acțiune se prelungește. S-au comunicat chiar cazuri de hipoglicemii tardive, prin eliberarea insulinei în cursul nopții, moment în care glicemia se afla în limite normale. Anticorpii antiinsulinici au fost implicați în procesul de distrucție B-celulară, fapt neconfirmat de datele mai recente (42). Nici relația inversă dintre concentrația anticorpilor antiinsulinici și perioada de remisie tranzitorie comunicată de unii autori nu a fost confirmată de cercetările noastre (49). Studiul semnificației anticorpilor antiinsulinici (67; 51) nu a putut stabili o relație precisă între labilitatea metabolică și titrul acestor anticorpi, deși se pare că de prezența lor (sau poate a unei alte componente proteice plasmatice) depinde fracțiunea *liberă,* activă, a insulinei. Această noțiune se referă la faptul că, după 2—3 săptămîni de la introducerea terapeutică a insulinei exogene, datorită apariției anticorpilor antiinsulinici, o parte din insulina administrată și apoi reabsorbită din țesutul s.c. este legată de acești anticorpi și, în consecință, temporar inactivată. În prezent, prin tratarea plasmei cu polietilenglicol, anticorpii antiinsulinici din plasmă pot fi îndepărtați, lăsînd fracțiunea liberă disponibilă pentru dozare. Pentru a doua etapă, acidifierea plasmei conținînd insulina legată permite desfacerea complexului anticorp—insulină făcînd posibilă determinarea insulinei circulante totale.

Malone și Root (62) au arătat că diabeticii cu grad de control metabolic bun au o valoare a insulinei libere mai mare de 19 mU./l în probele recoltate dimineața, *à jeun*, și valori în cursul zilei situate între 40—60 mU./l. Valorile insulinei libere necesară obținerii unei euglicemii nocturne se situează între 10 și 20 mU./l și sînt similare cu cele înregistrate și la subiecții nediabetici.

Un fapt interesant este acela că cetoacidoza diabetică se asociază de cele mai multe ori cu o absență totală a insulinei libere măsurabile. Așa se explică de ce cetoacidoza se poate dezvolta în condițiile unei administrări regulate a dozelor de insulină stabilite ca necesare. Evident, secreția excesivă a hormonilor de contrareglare poate juca un rol important în inducerea unei insuficiențe relative de insulină. Blocarea insulinei însă, de către anticorpi sau alte proteine plasmatice, poate explica în mai mare măsură „inactivarea“ insulinei exogene administrate.

În fine, un factor implicat în labilitatea metabolică a multor diabetici de tip I este *reacția psiho-fiziologică la stress* (59). Studii atente au evidențiat existența unor variații ale necesarului de insulină induse de conflicte emoționale. Pe o predispoziție genetică particulară, tensiunile familiale sau școlare induc descărcări adrenergice capabile să explice hiperglicemia, lipoliza și tendința la cetoacidoză. Importanța elementului psihic este subliniată de rapida echilibrare a acestor bolnavi cu doze relativ mici de insulină, atunci cînd sînt scoși din mediul conflictual, fiind plasați în condițiile de securitate pe care le oferă supravegherea medicală permanentă.

Tratamentul diabetului labil secundar trebuie să vizeze în primul rînd înlăturarea cauzelor de întreținere a dezechilibrului metabolic. Tratamentul trebuie reconsiderat pe baza observațiilor bolnavului făcute atît în spital, cît și în ambulatoriu. Judecarea „profilului glicemic“ în funcție de aportul alimentar și efortul fizic poate aduce informații utile în aprecierea greșelilor terapeutice dezechilibrante, sugerînd și soluția care trebuie adoptată. De cele mai multe ori, este necesară ajustarea dozelor de insulină sau schimbarea tipului de insulină. Mesele vor fi plasate în perioada maximului de acțiune insulinică, iar efortul fizic în perioadele de maximă amplitudine hiperglicemică. Este preferabilă adoptarea unui regim de activitate fizică moderat ca intensitate, dar fracționat în perioade scurte. Consultul endocrinologic nu va fi luat în considerație decît pentru cazurile în care se suspectează o endocrinopatie primară, de exemplu în hipertiroidism, care va fi tratat în mod adecvat. Încercările de a corecta dezechilibrele endocrine secundare (hipersecreție de STH, de glucagon, de cortizol, de hormoni tiroidieni) folosind radioterapia hipofizară sau administrarea de somatostatin, nu s-au dovedit a fi eficiente.

„Pancreasul artificial“, la care bolnavul este cuplat pentru o perioadă de cîteva zile, permite nu numai obținerea unor informații patogenice, dar poate realiza un echilibru metabolic cvasi normal. Din păcate, puține centre dispun de tehnologia necesară și chiar acolo unde ea există, nu poate fi aplicată decît într-un număr limitat de cazuri și pentru perioade scurte. Mai accesibile sînt în prezent pompele cu perfuzie continuă de insulină asupra cărora vom reveni.

O atenție deosebită va fi acordată înlăturării stărilor conflictuale și de *stress*, printr-o colaborare strînsă medic—familie—personal de învățămînt, elementul de legătură trebuind a fi asistența de ocrotire socială.

SEMNIFICAȚIA HIPOGLICEMIILOR INSULINICE LA COPILUL DIABETIC

Hipoglicemia (definită prin scăderea glucozei sanguine sub 50 mg/dl) este una din cele mai frecvente complicații ale tratamentului cu insulină. Goldgewicht și colab. (38) într-o anchetă efectuată la 172 diabetici insulinodependenți, găsește la 58% din ei cel puțin o dată pe lună un episod hipoglicemic de intensitate variabilă. Într-o perioadă de un an, 28% din acești bolnavi au făcut o hipoglicemie suficient de severă pentru a necesita o intervenție terapeutică de urgență. Se afirmă chiar, că hipoglicemia este inevitabilă menținerii unui control metabolic bun. Această afirmație poate fi acceptată pentru hipoglicemiile mici, dar nu și pentru cele severe. Într-un studiu efectuat pe 372 episoade hipoglicemice, dintre care 157 come hipoglicemice (66) am putut constata că mortalitatea în formele severe (comele hipoglicemice) a fost de 2,5%, iar encefalopatia posthipoglicemică s-a întîlnit în alte 7,6%. Aceste cifre subliniază gravitatea hipoglicemiilor severe, care trebuie evitate, chiar cu prețul menținerii unor glicemii de fond mai mari decît am dori.

Hipoglicemiile se întîlnesc mai frecvent în formele labile de diabet, afectînd predominant copiii și în special cei aflați pe doze mari de insulină. Semne matinale discrete de hipoglicemie înainte de micul dejun indică de regulă valori glicemice bazale apropiate de normal. De menționat că nivelul glicemiei în momentul apariției episodului hipoglicemic sesizat de bolnav sau de părinți este variabil de la caz la caz. De regulă, toleranța copiilor la valori glicemice scăzute este mai mare decît aceea a adulților. Glicemii situate între 20 și 30 mg/dl pot avea o expresie clinică frustă sau chiar absentă. Alături de valoarea glicemică *per se*, o importanță deosebită pentru apariția semnelor clinice o are viteza de scădere a glicemiei (53).

Manifestările clinice ale hipoglicemiei la copil sînt destul de polimorfe. Lipsa atenției și a puterii de concentrare în ultimele ore de școală, către prînz sau către seară, iritabilitatea sau alte tulburări de comportament, trebuie interpretate ca o manifestare a hipoglicemiei atît de către familie, cît și de către profesorii de școală. În lipsă de cunoștință, ele pot fi greșit interpretate și în mod nedrept sancționate, contribuind uneori la apariția unor tulburări psihice anterior schițate.

Transpirațiile reci și mai ales paloarea se întîlnesc frecvent la copii, fie ca semne singulare, fie asociate cu alte manifestări ca: cefalee, iritabilitate, tremurături, ataxie, dezorientare, parestezii periorale sau linguale, foame sau dimpotrivă anorexie și grețuri. Cefaleele, în special cele recurente, apărute în aceeași perioadă a zilei, sînt foarte sugestive pentru hipoglicemie. Aceeaşi semnificaţie o au coşmarurile nocturne şi somnul agitat. Cînd hipoglicemiile sînt mai severe, apar contracturi musculare şi pierderea cunoştinţei.

Dintre simptomele şi semnele menţionate unele ţin de *neuroglicopenie* (deprimarea activităţii sistemului nervos central), iar altele de reacţia *adrenergică* (creşterea activităţii sistemului nervos vegetativ) (tabelul III B.22). Acestea din urmă pot să dispară la diabeticii vechi, complicaţi cu neuropatie vegetativă. Întrucît glucoreceptorii hipotalamici pot sesiza o scădere rapidă în concentraţia glucozei, un subiect poate prezenta semne adrenergice la scăderi mici ale glicemiei. Dimpotrivă, o scădere lentă a glicemiei, poate explica existenţa unor valori glicemice mici, fără ca sistemul nervos vegetativ să fie stimulat. În această situaţie, tabloul clinic va fi dominat de neuroglicopenie.

Tabelul III B.22

Semne şi simptome apărute în cursul hipoglicemiei

Manifestări de neuroglicopenie: cefalee, tulburări vizuale, somnolenţă, amnezie, confuzie, convulsii, comă

Manifestări adrenergice: transpiraţii reci, tahicardie, palpitaţii, tremurături, amorţeli în jurul gurii, vertij, foame, greţuri, vărsături, iritabilitate

Întrucît în ciuda polimorfismului semnelor hipoglicemice, un bolnav răspunde în cursul diferitelor episoade cu aceleaşi manifestări, ele pot fi uşor recunoscute de anturaj sau chiar de bolnavul însuşi, înainte de a atinge o intensitate mai mare.

În raport cu intensitatea tulburărilor, hipoglicemiile pot fi împărţite în trei categorii:

— *hipoglicemii uşoare:* transpiraţii reci, tahicardie, palpitaţii, tremurături, oboseală, iritabilitate, vertij;

— *hipoglicemii moderate:* accentuarea manifestărilor anterioare, la care se adaugă ataxie, agresivitate sau obnubilare;

— *hipoglicemii severe:* apariţia convulsiilor, a tulburărilor respiratorii (respraţie stertoroasă sau superficială), comă.

Manifestările clinice şi în ultimă instanţă gravitatea unei hipoglicemii ţin de numeroşi factori: valoarea glucozei sanguine (uşor de apreciat) şi a celei intracelulare (practic imposibil de evaluat); viteza de instalare a hipoglicemiei; durata hipoglicemiei; eficienţa sistemului hiperglicemiant hepatic, pus în acţiune de reacţia endocrină; starea funcţională hepatică şi în special a rezervelor de glicogen; starea funcţională a vaselor, a căror alterare explică frecvenţa mare a hemoragiilor retiniene, iar la vîrste mai înaintate a hemoragiilor cerebrale şi coronariene.

O atenţie deosebită trebuie acordată la copiii diabetici lipotimiilor ori pierderilor bruşte de cunoştinţă. Este prudent ca ele să fie interpretate ca o expresie a hipoglicemiilor, înainte de a fi etichetate drept echivalenţe epileptice. Singura metodă certă pentru a exclude diagnosticul de hipoglicemie este constatarea unei glicemii normale sau crescute în cursul accesului. Trebuie, de asemenea, menţionat că electroencefalograma nu este totdeauna caracteristică pentru epilepsie, putînd fi modificată şi în hipoglicemie. Interpretarea EEG trebuie făcută totdeauna cunoscînd valoarea de moment a glicemiei, precum și răspunsul EEG la administrarea de glucoză.

Cauzele hipoglicemiei la copii sînt multiple. Cele mai frecvente se datoresc aportului scăzut de glucide, efortului fizic crescut și supradozării insulinei. De regulă, participă doi din factorii menționați. Nu în mod excepțional, consumul de alcool poate fi o cauză de hipoglicemie la adolescenți. Mecanismul acesteia pare a fi legat de inhibiția gluconeogenezei.

Instalarea remisiei postinițiale este marcată de apariția hipoglicemiilor la doze de insulină anterior optime. Cauza este legată de refacerea capacității B-celulare asociată foarte probabil cu o hipersensibilitate periferică la acțiunea insulinei. De asemenea, instalarea insuficienței renale cronice la un diabetic prezentînd de ani glomeruloscleroză, poate explica apariția unor hipoglicemii, în ciuda unui aport alimentar corespunzător și a unei doze de insulină nemodificate. Mecanismul pare și aici a fi legat de alterarea neoglucogenezei.

O situație specială o prezintă hipoglicemiile produse de autoanticorpii la insulină (2; 39), care apar la persoane ce nu au primit insulină exogenă, dar care prezintă tulburări autoimunitare (boala Basedow, artrita reumatoidă etc.) Mecanismul hipoglicemiant a fost explicat prin legarea unor mari cantități de insulină endogenă, cu eliberarea ei ulterioară, la un moment nepotrivit. Aportul alimentar pare să deblocheze insulina legată, întrucît hipoglicemia se instalează mai ales postprandial (38).

Hipoglicemia poate fi o manifestare a prezenței anticorpilor antireceptori insulinici. Aceștia au fost inițial identificați la bolnavii prezentînd rezistență la insulină în cadrul acantozei *nigricans* (30). Hipoglicemia pare paradoxală, întrucît prezența anticorpilor respectivi împiedică legarea insulinei de receptori. Recent, Taylor și colab. (106) au arătat că legarea anticorpilor antireceptor de receptor mimează efectele legării insulinei de receptor, inducînd în acest fel hipoglicemia. Anticorpii antireceptori insulinici trebuie luați în discuție în diagnosticul diferențial al hipoglicemiei în special la bolnavii cu alte manifestări de autoimunitate.

În fine, hipoglicemia a fost descrisă și explicată patogenetic prin existența, la unii diabetici, a unor titruri crescute de anticorpi antiinsulinici. Semnificația acestora este mult discutată. Uneori au fost implicați în inducerea rezistenței imunologice și labilității unor diabetici. Alteori, ei au fost implicați în apariția unor hipoglicemii nocturne, scăderea glicemică fiind explicată prin deblocarea insulinei de pe anticorpi într-un moment în care glicemia se afla în limite normale. Spre deosebire de autoanticorpii insulinici sau de anticorpii antireceptori insulinici, în această situație răspunsul imun este legat de administrarea insulinei exogene (109).

Patogenia hipoglicemiei, indiferent de cauză, este legată de dezechilibrul între eliberarea hepatică de glucoză (prea mică) și utilizarea ei periferică (prea mare). Utilizarea periferică crescută poate fi implicată în supradozarea insulinică sau în condițiile de efort. În celelalte situații, eliberarea hepatică scăzută a glucozei joacă un rol important. În mod normal, este apreciată la 2—3 mg/kgcorp/min., crescînd în cursul unei hipoglicemii induse insulinic la 5—6 mg/kgcorp/min. La diabetici, în această situație producția hepatică de glucoză rămîne mică, de regulă sub 3 mg/kgcorp/min. și uneori sub 2 mg/kgcorp/min. (81). Incapacitatea unei producții hepatice adecvate de glucoză poate explica în mai mare măsură labilitatea metabolică a unor diabetici la care perioadele hiperglicemice oscilează anarhic cu perioadele hipoglicemice (93).

După cum se observă în tabelul III B.23, mecanismele hiperglicemiante sînt legate de declanşarea de către hipoglicemie a secreţiei hormonilor de contrareglare. Primii care intervin, dar cu o perioadă limitată de acţiune, sînt noradrenalina şi glucagonul; cu o perioadă de latenţă de 30—40 min. intervin apoi cortisolul şi hormonul de creştere, a căror acţiune însă se menţine o perioadă de timp mai lungă. La diabetici, o caracteristică fundamentală (12) este răspunsul inadecvat al hormonilor de contrareglare la hipoglicemie. La o scădere glicemică egală, glucagonul a crescut, la nediabetici la 195±26 pg/ml faţă de numai 93±18 pg/ml la diabetici, iar STH la 63±8 ng/ml faţă de numai 37±5 ng/ml (81). S-a constatat că răspunsul glucagonului la hipoglicemie este mai mare la bolnavii cu funcţie B-celulară păstrată, deşi el se menţine încă sub răspunsul înregistrat la nediabetici. Dealtfel, răspunsul glucagonului la o hipoglicemie este uneori accentuat la diabeticii de tip II trataţi cu insulină, susţinînd ideea importanţei secreţiei B-celulare fiziologice în prevenirea reacţiilor hipoglicemice (61). Rolul protector al secreţiei reziduale B-celulare împotriva hipoglicemiei a fost explicat prin alterarea relaţiilor funcţionale existente între celulele B, A, D şi PP, fără ca mecanismul biochimic să poate fi încă precizat.

Prevenirea hipoglicemiilor necesită în primul rînd o bună educaţie a bolnavului şi a familiei privind folosirea adecvată a celor trei mijloace terapeutice: insulina, dieta, efortul. În ziua în care este programat un efort mai mare decît cel obişnuit, scăderea cu 10% a dozei de insulină şi/sau un aport glucidic substanţial înaintea efortului, sînt imperioase. Întrucît în cursul activităţii şcolare pot surveni evenimente capabile să întîrzie sau să scadă aportul alimentar obişnuit sau să crească consumul periferic de glucoză (activitate fizică mai mare), copilul diabetic trebuie să poarte totdeauna asupra sa o sursă de glucide cu absorbţie rapidă (zahăr, bomboane, glucoză). Recunoaşterea primelor semne de hipoglicemie atît de către bolnav, cît şi de către cei din jur trebuie să facă obiectul unor ore de educaţie sanitară.

O dată instalată, o hipoglicemie uşoară poate fi înlăturată printr-un aport de glucide cu absorbţie semirapidă (fructe, biscuiţi, pîine). Cînd ea este mai marcată, bolnavul menţinîndu-se totuşi conştient, devine nece-

Tabelul III B.23

Mecanismele hiperglicemiante mediate de hormonii de contrareglare

---

Cu intervenţie rapidă dar tranzitorie:
- Noradrenalina: creşte gluconeogeneza hepatică; inhibează utilizarea glucozei în muşchi; inhibează secreţia de insulină; stimulează secreţia de glucagon.
- Glucagonul: creşte glicogenoliza hepatică; creşte gluconeogeneza hepatică.

Cu intervenţie întîrziată, dar susţinută:
- Cortisolul: creşte gluconeogeneza hepatică; inhibează utilizarea glucozei în muşchi
- Hormonul de creştere: inhibează utilizarea glucozei în muşchi; creşte gluconeogeneza hepatică

---

sară o intervenţie mai rapidă, cu un glucid concentrat (glucoză, zahăr dizolvat în apă, dulceaţă, gem).

În fine, cînd bolnavul a devenit inconştient, el trebuie transportat rapid într-o unitate sanitară în care să se poată administra o soluţie i.v. de glucoză (33%, 20%, 10%). Uneori, datorită agitaţiei şi contracturilor, perfuzia i.v. devine dificilă. Administrarea s.c. a unei soluţii izotone de glucoză (5%) poate fi de ajutor. Cînd există la dispoziţie, administrarea i.m. a 1 mg de glucagon permite creşterea tranzitorie a glicemiei, fără administrare de glucoză, care totuşi va fi efectuată imediat ce este posibil. Dacă reflexul de deglutiţie este păstrat, administrarea orală a glucozei este totdeauna de preferat.

Cînd un diabetic insulinodependent a făcut o hipoglicemie severă, trebuie ştiut că, în pofida cantităţilor mari de glucoză administrată, se menţine încă o perioadă de timp o hipersensibilitate la insulina exogenă, ceea ce necesită micşorarea tranzitorie a dozei, pînă la revenirea către nevoile anterioare. Este foarte probabil că hipersensibilitatea periferică la acţiunea insulinei să joace un rol important în inducerea unor hipoglicemii, ca şi restabilirea posibilă a unei secreţii endogene de insulină. Rolul posibil al unei „blocări“ a eliberării hepatice de glucoză trebuie de asemenea avut în vedere ca o posibilă explicaţie a unor hipoglicemii.

Întrucît creierul încă incomplet dezvoltat al copilului este extrem de sensibil la suprimarea principalei sale surse energetice (glucoza), evitarea hipoglicemiilor repetate trebuie să constituie un obiectiv al programului de tratament întocmit în mod minuţios împreună cu familia şi bolnavul (107). Alterarea parţială a funcţiei cerebrale („encefalopatia posthipoglicemică“) poate face dintr-un diabetic activ un dependent social pentru tot restul vieţii.

PROGNOSTICUL DIABETULUI JUVENIL

Aşa cum se prezintă în etapa actuală, diabetul apărut sub vîrsta de 20 de ani este o afecţiune severă. Deşi durata de supravieţuire a crescut de la 10 ani cu o decadă în urmă, la peste 20 de ani în prezent, ea rămîne mult sub durata de viaţă a celor fără diabet.

După Dorman există unele variaţii în ce priveşte speranţa de viaţă a diabeticilor de tip I, în raport cu vîrsta la care apare diabetul:

— Copiii mici la care apare diabetul, mor cu o probabilitate de 10 ori mai mare decît copiii sănătoşi şi fetiţele au un risc net mai mare decît băieţii.

— În grupa medie de vîrstă, mortalitatea este de 5 ori mai mare decît la copiii sănătoşi; cauza principală a mortalităţii este afectarea renală.

— În grupa bolnavilor peste 25 de ani, riscul de moarte este de aproape 20 de ori mai mare. Aici principalele cauze de moarte sînt complicaţiile renale şi circulatorii. Criterii de risc crescut la bărbaţi sînt hipertensiunea arterială, amauroza, prezenţa diabetului în familie, iar la femei amauroza. Se apreciază că unul din doi bolnavi cu diabet juvenil dezvoltă la circa 20 de ani de la manifestarea bolii o insuficienţă renală terminală.

Principalul factor de care depinde viitorul copiilor diabetici rămîne *calitatea tratamentului*, termen care trebuie să cuprindă indicaţiile date de medic și, respectarea acestor indicații de către pacient. În acest sens, educarea corectă a copilului și a părinților joacă un rol extrem de important.

Principalele cauze de deces printre diabeticii cu debut înainte de 20 de ani sînt insuficiența renală (explică 50% din mortalitatea diabeticilor de tip I), urmată de complicațiile infecțioase sau cele metabolice acute (comă diabetică cetoacidozică, comă hipoglicemică, acidoză lactică, comă hiperosmolară). După 15—20 de ani de evoluție, rareori bolnavul prezintă o singură complicație, ele asociindu-se în mod variabil.

Un fapt care merită semnalat este posibilitatea unei supraviețuiri îndelungate a multor cazuri cu diabet de tip I, care poate depăși 30 sau chiar 40 de ani. În 1974, Oakley (71) analizează 92 diabetici de tip I cu o durată de evoluție a bolii mai mare de 40 de ani. Ceea ce surprinde în acest grup este frecvența cazurilor lipsite de complicații cronice majore, fapt care subliniază compatibilitatea diabetului cu o viață activă, apropiată de cea a subiectului nediabetic; autorii nu precizează însă numărul inițial de diabetici dintre care au rămas în final numai 92.

Din analiza evoluției unor grupe mari de copii diabetici (58; 65; 71) se pot trage cîteva concluzii provizorii: a) predispoziția genetică ar juca un rol important în apariția uneia sau a alteia dintre complicații; b) cele trei complicații majore ale diabetului de tip I, nefropatia, retinopatia și neuropatia diabetică se asociază frecvent; c) un factor important în apariția complicațiilor cronice este insuficientul control metabolic al bolii, consecință fie a tratamentului incorect, fie a unei forme instabile de boală; d) excesul ponderal și hipertensiunea arterială sînt factori importanți pentru prognosticul duratei de evoluție; e) mai mult de jumătate din complicațiile diabetice cronice se instalează în primii 10 ani de evoluție a bolii. Aceștia sînt probabil diabeticii prezentînd nu numai boala, ci și o predispoziție particulară pentru dezvoltarea complicațiilor. S-a subliniat anterior, de ex., că dacă glomeruloscleroza diabetică nu a apărut după 20 de ani de evoluție, șansa ca ea să se instaleze ulterior este mult mai mică; f) deși controlul metabolic bun este un factor prognostic important, el nu este totdeauna suficient pentru prevenirea complicațiilor cronice. Trebuie totuși menționat că termenul de „control metabolic bun" este destul de relativ întrucît un profil glicemic în limite fiziologice este practic imposibil de obținut prin mijloacele convenționale de tratament (injecțiile cu insulină, dieta și exercițiul fizic). Timpul este prea scurt pentru a putea aprecia eficiența pancreasului artificial sau a pompelor de insulină care permit obținerea unei normoglicemii pe timp îndelungat.

TRATAMENTUL DIABETULUI DE TIP I

1. **Tratamentul insulinic.** Insulina rămîne baza tratamentului diabetului de tip I. Corelată cu dieta și cu efortul terapeutic, ea poate asigura un control meticulos al glicemiilor, al cărui beneficiu este multiplu: realizează o stabilitate metabolică bună; asigură o creștere și dezvoltare corespunzătoare a copilului; previne complicațiile maternofetale la diabeticele însărcinate; previne sau întîrzie dezvoltarea complicațiilor cronice degenerative; mărește durata de supraviețuire a bolnavilor (107).

- Analiza gradului de control metabolic al diabeticilor aflaţi pe tratamentele insulinice convenţionale (o injecţie cu insulină lentă; 2 injecţii cu insulină medie; o injecţie cu insulină rapidă asociată cu o priză de insulină lentă) arată că mai mult de 90% se găsesc într-un dezechilibru metabolic cvasi permanent (glicemii *à jeun* şi/sau glicemii postprandiale mari, HbA_{1c} peste 10%). În această situaţie, nu este de mirare că frecvenţa complicaţiilor atinge, după 10 ani de evoluţie, procente depăşind 25% din bolnavi. Stabilirea relaţiei pozitive între dezechilibrul metabolic şi complicaţiile cronice microangiopatice a dus, în ultima vreme, la perfectarea unor noi metode de administrare s.c. a insulinei urmărind obţinerea unei glicemii cît mai stabile şi mai apropiate de profilul glicemic normal. Asigurarea unei insulinemii plasmatice concordante cu glicemia, care ar putea asigura un control metabolic convenabil, nu poate fi obţinută însă prin administrarea s.c. a insulinei. Aşa se explică necesarul insulinic exogen mai mare (de multe ori peste 60 U./zi) decît producţia fiziologică de insulină apreciată la cca 45 U./zi (27). Studiile privind biodisponibilitatea insulinei administrate s.c. a permis o cunoaştere mai bună a factorilor care pot interveni pe una din verigile ce leagă locul injecţiei cu receptorii insulinici. Unii din aceştia sînt redaţi în tabelul III B.24.

Tabelul III B.24

Factorii potenţiali importanţi pentru disponibilitatea insulinei după administrarea ei s.c.
(după Galloway şi Wentworth, 1982)

Locul injecţiei
- Regiunea
- Adîncimea
- Concentraţia insulinei
- Amestecul de insuline
- Degradarea tisulară locală
- Efortul
- Un coeficient de variaţie interindividuală

- Plasma
  - Legarea şi eliberarea de anticorpi
  - Modificarea stării fizice a insulinei în ser
- Receptorii insulinici
- Disponibilitatea finală de insulină, influenţată de ficat, rinichi şi receptorii de suprafaţă

Un element important în necesarul insulinic mai mare decît cel secretat endogen, poate fi reprezentat de *degradarea insulinei* la locul injecţiei. Argumente în favoarea ideii intervenţiei acestei degradări sînt: prezenţa produselor de degradare în zonele injectate cu insulină studiate anatomic; doza de insulină necesară obţinerii aceluiaşi efect de scădere glicemică este mai mică pentru administrarea i.v. decît cea s.c.; bolnavii necesitînd doze mari de insulină s.c. pot fi echilibraţi prin administrarea unor doze i.v. mult mai mici; administrarea insulinei s.c. împreună cu acrotinină (un inhibitor proteazic) creşte disponibilitatea insulinei.

Un alt element care poate influenţa transportul şi biodisponibilitatea insulinei sînt anticorpii la insulină. În mărimea răspunsului imun intervin mai mulţi factori: o anumită predispoziţie genetică, dependentă, se pare, de sistemul HLA; specia de insulină folosită (cea bovină este mai imunogenă decît cea porcină); gradul de puritate (insulinele monocomponent sînt mai puţin imunogene); forma chimică (insulinele lente sînt mai imunogene); modul de administrare (administrarea insulinei cu pauze crește răspunsul imun).

Semnificația anticorpilor antiinsulinici nu este precisă (49; 51; 67). Un subset de anticorpi, cu afinitate mare pentru insulină, poate induce insulinorezistența imunologică (34); alt subset, cu afinitate mică, poate media hipoglicemiile tardive prin eliberarea treptată a insulinei. Oricum, prezența anticorpilor insulinici nu pare a juca un rol important pentru gradul de control metabolic ori pentru apariția complicațiilor cronice (49; 67; 86).

Receptorii periferici joacă de asemenea rol important în efectul insulinic final. Se pare că există receptori cu afinitate mică pentru insulină și receptori cu afinitate mare (de 30 ori mai mare decît cei din prima categorie). Utilizarea periferică a insulinei se face astfel: 27% este legată de receptori; 48% este internalizată (captată în interiorul celulelor); 25% este degradată în alte țesuturi.

În scopul evitării producției endogene de anticorpi antiinsulinici, în ultima vreme s-a introdus în practică insulinele monocomponent, cu structură identică insulinelor umane. Ele pot fi obținute prin două metode: a) aplicarea ingineriei genetice pe *Escherichia coli* în care se introduc unele plasmine posedînd codul lanțurilor insulinice A și B avînd secvența aminoacidică a insulinelor umane. Aceste două lanțuri sînt extrase din masa bacteriană, purificate și apoi combinate în molecula de insulină. Contaminarea acestor insuline cu unele proteine bacteriene este foarte mică; b) conversiunea chimică a insulinei porcine în insulină umană, cu ajutorul unor enzime capabile să substituie alanina din lanțul B poziția 30 cu treonină. Metoda poate fi aplicată pe scară industrială, consumînd o cantitate echivalentă de insulină porcină.

Deși insulinele umane produse prin aceste mijloace sînt supuse procedeelor de purificare cromatografică, contaminările proteice neinsulinice nu pot fi evitate, explicînd apariția frecventă de anticorpi, dar cu titru foarte mic.

Cît privește eficiența farmacologică (efect hipoglicemiant) a insulinelor monocomponent umane, ea s-a dovedit comparabilă cu cea a insulinelor MC porcine. Se pare că ele au o absorbție mai bună de la locul injecției, realizînd o mai rapidă creștere a insulinemiei plasmatice (45).

Paralel cu eforturile făcute pentru obținerea unor insuline cît mai apropiate de insulina umană, o altă direcție de cercetare s-a îndreptat către găsirea celor mai adecvate căi de administrare a insulinei. Tehnicile moderne vizează asigurarea unei insulinemii plasmatice cît mai fiziologice. În acest sens, s-au încercat mai multe metode: a) asigurarea unei insulinemii „de fond“ prin administrarea unei doze de insulină lentă, la care se adaugă, înainte de mesele principale, 3 prize mici de insulină cu acțiune rapidă; b) administrarea s.c. a 2 prize de insulină cu acțiune rapidă, dimineața și la prînz, și o insulină cu acțiune prelungită seara; c) administrarea s.c. a 3 prize de insulină cu acțiune rapidă, la care, la nevoie, se mai adaugă a patra priză în cursul nopții.

Toate aceste metode s-au dovedit a fi eficiente (92), realizînd profile glicemice convenabile. Neajunsul lor este legat de injecțiile multiple zilnice, uneori greu acceptate de copil.

De un interes deosebit se bucură în prezent dispozitivele de eliberare continuă a insulinei, conform unui program prestabilit. Există sisteme de eliberare a insulinei „cu circuit închis“ (pancreas artificial), în care glicemia este apreciată printr-un senzor specific, iar insulina eliberată în circulaţie în mod automat, în raport cu mărimea glicemiei. Dimensiunile mari ale aparatelor de acest tip nu le fac disponibile decît în mediu spitalicesc, sub permanentă supraveghere medicală. Ele s-au dovedit utile în tratamentul unor dezechilibre metabolice marcate, în intervenţiile chirurgicale sau înaintea şi în cursul travaliului diabeticelor gravide. Miniaturizarea acestor dispozitive, deja realizată, pare a reprezenta o modalitate de viitor în îngrijirea diabeticilor tineri.

Sistemele „cu circuit deschis“ sînt mult mai larg utilizate în prezent. Ele constau dintr-o pompă cu eliberare automată a insulinei, programată pentru două ritmuri: un ritm bazal mai mic şi un ritm prandial mai mare. Eliberarea insulinei se face, de regulă s.c., deşi au fost folosite şi căile intraperitoneală sau i.v., ultimele grevate de unele dificultăţi tehnice, precum şi de unele complicaţii (18; 95; 96).

Indicaţiile perfuziei s.c. continui cu insulină cuprind: diabeticii cu o formă labilă de boală; diabetica tînără gravidă, în vederea evitării unor complicaţii fetale şi obstetricale; tratamentul bolnavilor cu retinopatie sau neuropatie diabetică incipientă.

Un control metabolic comparabil cu cel obţinut prin perfuzia continuă s.c., poate fi realizat şi prin administrarea a 3 sau 4 injecţii zilnice de insulină cu acţiune rapidă, bine corelate cu dieta şi efortul terapeutic.

O importanţă deosebită în rezultatul de durată al insulinoterapiei optime este momentul aplicării ei. Situaţia ideală este aceea a instituirii încă de la debutul bolii. Un control metabolic bun din această perioadă are multiple avantaje: asigură o refacere mai accentuată şi mai rapidă a capacităţii secretorii B-celulare, substratul remisiei tranzitorii (82); permite prezervarea unei secreţii endogene insulinice suficient de mari pentru a avea o valoare funcţională; previne sau întîrzie mult apariţia complicaţiilor cronice. Efectul favorabil obţinut de unii autori asociind insulinoterapiei iniţiale un tratament corticosteroidic, vizînd componenta imună iniţială, nu a fost încă suficient documentat (15; 83).

Instituirea unui control metabolic bun, printr-o insulinoterapie mai adecvată, după o perioadă de dezechilibru suficient de lungă pentru a permite instalarea unor complicaţii cronice marcate (retinopatie proliferativă, glomeruloscleroză sau neuropatie diabetică), poate avea mai curînd efecte negative, fiind grevat de două pericole: inducerea unei encefalopatii hipoglicemice, ca urmare a scăderii marcate a glicemiei de la valorile anterioare mari şi agravarea posibilă a retinopatiei proliferative sau hemoragice (107).

Între aceste două extreme se situează grupul bolnavilor aflaţi în dezechilibru metabolic, care nu au ajuns încă la complicaţii cronice semnificative. La aceştia, optimizarea tratamentului trebuie făcută cu prudenţă, calculînd obţinerea unui nivel glicemic capabil să evite apariţia complicaţiilor cronice degenerative (induse de hiperglicemia prelungită), dar şi riscul hipoglicemiilor severe.

La copii şi adolescenţi, un necesar insulinic mai mare de 2 U./kgcorp/zi poate sugera existenţa unui grad de rezistenţă la insulină. O astfel de situaţie se înregistrează în următoarele condiţii: prezenţa de anticorpi blocanţi ai insulinei; anomalii ale receptorilor insulinici; exces al unor antagonişti insulinici, ca de exemplu glucagonul, STH; prezenţa de anticorpi antireceptori (32). Cazurile cu rezistenţă la administrarea s.c. a insulinei, dar cu un răspuns normal la administrarea i.v. s-au dovedit a fi secundare unei activităţi proteazice mărite în ţesutul s.c., care degradează exagerat insulina la locul injecţiei (7; 32).

Atitudinea de adoptat la diabeticii cu complicaţii cronice ireversibile va fi apreciată în raport cu bilanţul clinic şi biologic al bolnavului. La cei cu insuficienţă renală prin glomeruloscleroză, rezultate relativ bune au fost obţinute prin transplantul renal de la donatori HLA identici. Aplicarea hemodializei, a dializei peritoneale intermitente, precum şi a transplantului de rinichi obţinut de la decedaţi accidental, nu au dat rezultate la fel de bune ca cele obţinute la nediabetici. Dializa ambulatorie continuă, cu administrare intraperitoneală de insulină însă, pare a constitui o metodă de ales la diabeticii cu insuficienţă renală terminală. Pentru o perioadă de timp variabilă (de multe ori peste 2 ani) se poate realiza în acest fel o stabilizare a valorilor glicemiei, a uremiei şi hipertensiunii.

Problema transplantului de pancreas, a transplantului de insule Langerhans sau de celule B, care în aplicare la om nu au dat decît rareori rezultate comparabile cu cele obţinute la animale, este încă în stadiul iniţial şi reprezintă un drum de perspectivă în care sînt angrenate numeroase echipe de cercetare, şi care poate furniza o metodă de tratament mai fiziologică decît mijloacele mecanice de administrare a insulinei.

2. **Dieta copilului diabetic.** Una din cauzele importante ale tulburărilor de creştere înregistrate odinioară la copilul diabetic s-a datorat dietelor dezechilibrate, cel mai ades hipoglucidice şi hiperlipidice. În prezent, se consideră că dieta copilului diabetic trebuie să fie aproape identică cu cea a copilului normal. Distrucţia principiilor nutritive, precum şi aportul caloric se vor suprapune cu recomandările făcute conform normelor fiziologice în raport cu vîrsta şi sexul bolnavului (tabelul III B.25).

Singura corecţie trebuie făcută în ceea ce priveşte calitatea glucidelor ingerate. Se vor exclude glucidele cu absorbţie rapidă (zahărul şi derivatele), se vor limita cele cu conţinut mare în glucide (făinoasele şi fructele). Aceste ajustări implică „o dietă cîntărită“, care are valoare psihologică mare, constituind unul din punctele forte ale educaţiei acestor bolnavi. „Dietele libere“, recomandate de unii autori, sînt într-o oarecare măsură justificate în stările în care aportul glucidic obişnuit nu depăşeşte 50% din raţia calorică zilnică. Pentru ţara noastră însă, o dietă recomandată ca fiziologică va fi în realitate „hipoglucidică“ în raport cu consumul obişnuit (67).

Raportul recomandat pentru cele trei principii nutritive va fi pentru copilul diabetic de 15—20% pentru proteine, 28—35% pentru lipide şi 45—55% pentru glucide. Aportul caloric va fi corespunzător vîrstei şi sexului respectiv, calculat în raport nu cu greutatea actuală, ci cu greutatea recomandabilă. Pentru a menţine raportul menţionat între principiile nutritive este preferabil a ajusta tratamentul insulinic decît a modifica aportul alimentar. Un aport corespunzător de proteine este indispensabil creşterii şi dezvoltării corespunzătoare, precum şi prevenirii he-

Tabelul III B.25

Nevoile zilnice in proteine și calorii in primii 20 de ani de viață

Vîrsta (ani)	Proteine g/kgcorp greutate ideală	Energie Kcal/kgcorp greutate ideală
0—0,5	2,2	115
0,5—1,0	2,0	105
1—3	1,8	100
4—6	1,5	85
7—10	1,2	85
11—14	1,0	60 — M 48 — F
15—18	0,85	42 — M 38 — F
19—20	0,8	41 — M 38 — F
Sarcină		+300
Lactație		+500

M=sex masculin
F=sex feminin

patopatiei dismetabolice, parte integrantă a sindromului Mauriac. Instalarea acestui sindrom poate fi favorizată și de un regim hiperlipidic, care survine în mod automat prin scăderea excesivă a glucidelor.

Pentru copiii diabetici evoluînd cu exces ponderal, restricția calorică, moderată dar menținută multă vreme, asociată cu un regim de activitate fizică crescut și o scădere controlată a dozei de insulină, sînt măsuri eficiente pentru obținerea unei scăderi în greutate. În orice caz, măsurile luate trebuie să fie cît mai fiziologice pentru a nu interfera cu procesul normal de creștere și dezvoltare (102).

O importanță mai mare decît cantitatea totală de glucide din alimentația diabeticului o prezintă sursa din care ele sînt asigurate. Un studiu efectuat de noi (52) pe 42 diabetici insulinoindependenți a demonstrat că potențialul hiperglicemiant al aceleiași cantități (25 g) de glucide alimentare este variabil de la aliment la aliment (fig. III B.27). Se poate observa că fructele și cartoful au un potențial hiperglicemiant semnificativ mai mare decît orezul, mierea de albine sau fasolea. În orice caz, nu se va face nici o restricție la vegetalele verzi, legume și leguminoase. O oarecare limitare se impune pentru pîine (și alte derivate de cereale) și, într-o măsură mai mare, la fructe.

Un element important al programului de alimentație îl are distribuția aportului principiilor nutritive (și în special al glucidelor) în 5 ori 6 mese zilnice. Procentele recomandabile ar putea fi: 10% dimineața, 15% la ora 11, 25% la prînz, 15% la orele 17, 20% la orele 19 și 15% la orele 22. Trebuie menționat că efectul hiperglicemiant al aceleiași mese este mai mare în cursul dimineții decît în celelalte perioade ale zilei. Respectarea orelor de masă este o măsură de importanță capitală pentru prevenirea hipoglicemiilor.

Copilul diabetic trebuie să poarte totdeauna asupra sa o sursă de glucide cu absorbție rapidă (glucoză, zahăr, bomboane, biscuiți, fructe), care să poată fi consumate în caz de hipoglicemie.

Aportul glucidic trebuie crescut în mod substanțial înaintea unui efort fizic important, mai ales dacă dozele de insulină au rămas nemodificate.

3. **Efortul fizic terapeutic.** Mai mult decît la oricare altă vîrstă, efortul trebuie să facă parte din tratamentul diabetului apărut la copil. După cum se observă în tabelul III B.26, efectele terapeutice ale efortului sînt multiple. Unele din ele au o importanță deosebită pentru copil, ca de exemplu stimularea creșterii și dezvoltării și reducerea stărilor de anxietate, crescîndu-le stabilitatea psihică și scăzîndu-le sentimentul de invaliditate. În acest sens, puține trebuie să fie interdicțiile sportive pentru copilul diabetic. Singurele limitări sînt cele inerente riscurilor ce decurg din imposibilitatea controlului unei eventuale hipoglicemii: sporturi nautice cu scufundări subacvatice, parașutism, pilotaj, automobilism etc. Evident, sporturile reprezentînd un efort fizic mare nu vor fi recomandate chiar dacă ele nu constituie o contraindicație absolută (48).

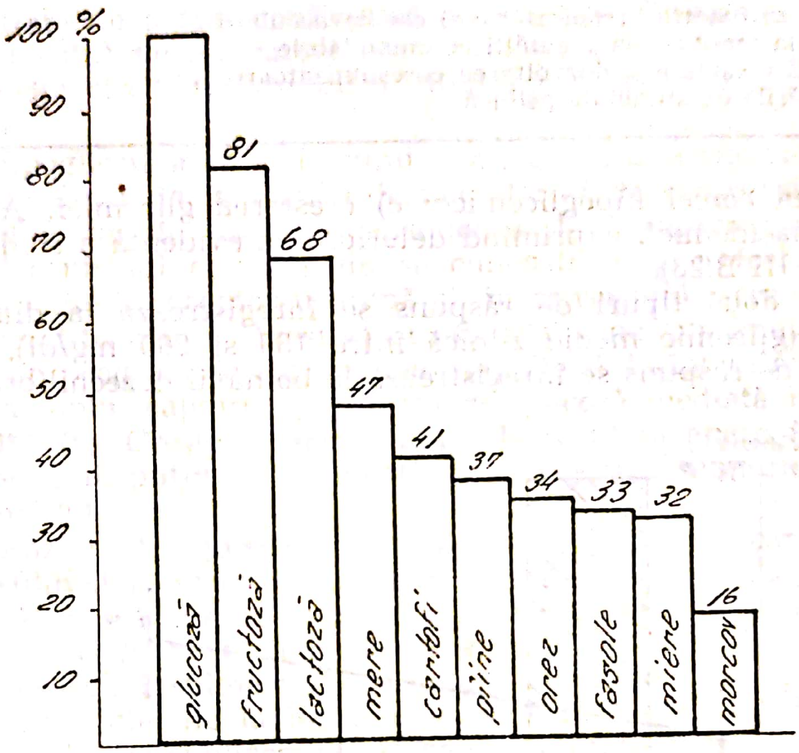


Fig. III B.27 — Efectul hiperglicemiant a 25 grame glucide provenite din diferite alimente.

Efectele și beneficiile efortului fizic la copiii diabetici trebuie apreciate în mod diferit pentru programele pe termen scurt (efortul acut) sau pentru programele pe termen lung (antrenament).

Tipurile de răspuns metabolic la efortul intens de scurtă durată pot fi incluse în 3 categorii: a) scăderea moderată a glucozei, care, în cadrul unui program regulat, poate participa în mod substanțial la realizarea unui bun control metabolic; b) scăderea marcată a glucozei, mergînd pînă

Tabelul III B.26

Efectele terapeutice ale efortului la diabeticii bine echilibrați

— Crește utilizarea periferică a glucozei
— Scade necesarul de insulină
— „Stabilizează“ valorile glicemice
— Scade trigliceridele din VLDL și colesterolul din LDL
— Crește colesterolul din HDL
— Crește capacitatea de efort
— Ameliorează funcțiile respiratorie și cardiovasculară
— Participă la menținerea greutății recomandabile
— Stimulează creșterea și dezvoltarea corespunzătoare
— Reduce stările de anxietate psihică

la instalarea comei hipoglicemice; c) creșterea glicemiei, AGL, cetonemiei, aminoacidemiei, exprimînd deteriorarea evidentă a echilibrului metabolic (fig. III B.28).

Primele două tipuri de răspuns se înregistrează la diabeticii bine echilibrați (glicemie medie zilnică între 130 și 200 mg/dl), în timp ce ultimul tip de răspuns se înregistrează la bolnavii dezechilibrați (glicemie

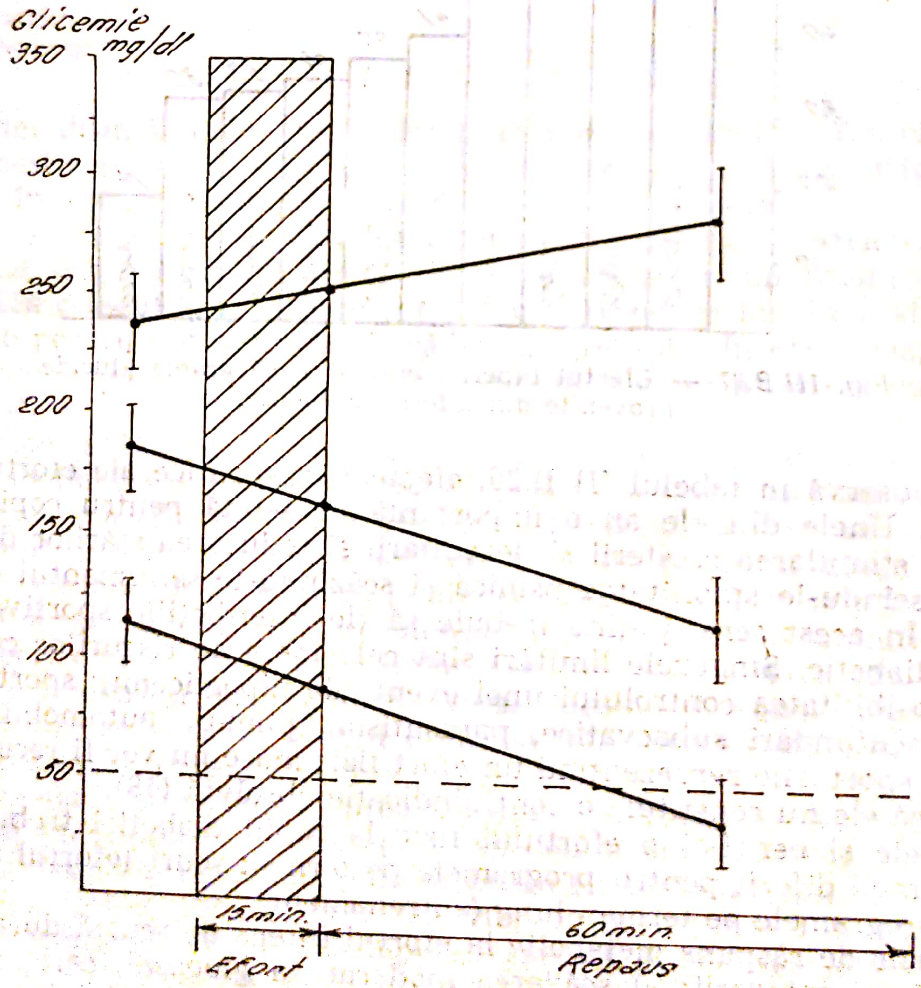


Fig. III B.28 — **Efectul efortului la diabeticii bine echilibrați și la cei lăsați în dezechilibru metabolic (după Ionescu-Tîrgoviște).**

medie mai mare de 200 mg/dl, asociat anterior efortului cu o concentrație crescută de AGL și corpi cetonici (6; 46).

La bolnavii insulinodependenți bine echilibrați, efectul hipoglicemiant al efortului va fi mai mare dacă acesta va fi efectuat în perioada de maximă activitate insulinică (de exemplu la 3—5 ore de la injecția insulinei cristaline) și încă și mai marcat dacă individul se afla la mai mult de 3 ore de la un aport glucidic. Afirmația că efectul hipoglicemiant al efortului este mai marcat dacă injecția de insulină a fost efectuată în membrul aflat în activitate nu a fost confirmată de noi (46). Creșterea absorbției insulinei din țesutul s.c. în cursul efortului este consecința măririi fluxului sanguin din circulația sistemică, fiind aproximativ egal în întregul corp.

Acțiunea hipoglicemiantă a efortului este legată nu numai de absorbția mai mare a insulinei de la locul injecției, dar și de creșterea utilizării periferice a glucozei, în parte independentă de creșterea insulinemiei plasmatice. Mecanismul ei sigur nu se cunoaște, deși a fost implicată creșterea interacțiunii receptor-insulină și, în consecință, accelerarea pătrunderii glucozei în celulă. Acest efect este mai bine exprimat la bolnavii aflați într-un program de antrenament (6). După 3 săptămîni de antrenament, de exemplu, captarea periferică de glucoză mediată insulinic a crescut cu 30% (6). Creșterea sensibilității la insulină apare în absența modificării corpului, putînd fi explicată prin creșterea numărului receptorilor insulinici (6).

Scăderea ocazională a glicemiei sub valorile normale este caracteristică diabetului insulinodependent. În adevăr, la subiectul normal în cursul efortului, odată cu scăderea glucozei sanguine (datorită consumului periferic crescut), scade în mod proporțional și insulinemia plasmatică. Dimpotrivă, la diabetici, insulinemia plasmatică continuă să crească prin accelerarea reabsorbției de la locul injecției, fiind independentă de valoarea glicemiei. Scăderea glicemiei sub valoarea normală (50 mg/dl) apare de regulă la bolnavii la care glucoza sanguină inițială a fost sub 150 mg/dl, iar activitatea fizică a fost plasată în zona maximului de activitate insulinică.

Hipoglicemia de efort poate fi prevenită luînd următoarele precauții: creșterea aportului glucidic imediat înaintea efortului; plasarea efortului în perioadele de hiperglicemie, adică în afara timpului de maximă reabsorbție a insulinei; scăderea cu 10% a dozei de insulină în perioada din zi ce precede efortul; eventual, efectuarea injecției de insulină într-un segment al corpului neimplicat direct în efort.

Dintre efectele endocrinometabolice ale efortului, menționăm intervenția catecolaminelor secretate în exces, care au un efect de scădere a captării musculare a glucozei. La unii diabetici la care eliberarea de catecolamine este excesivă, se poate înregistra o scădere a captării musculare a glucozei și o accelerare a lipolizei, explicînd în acest fel efectul negativ asupra controlului metabolic. În plus, lipsa unei insulinemii adecvate va induce o hiperproducție hepatică de glucoză (6). Răspunsul exagerat al hormonilor de contrareglare (glucagon, cortizon, STH) va accentua mai mult dezechilibrul metabolic prezent (6). Așa se explică acțiunea paradoxală (hiperglicemiantă, hipercetonemiantă) a efortului la diabeticii aflați în pragul decompensării (6). La acești bolnavi, toleranța fizică la efort este mică. După cîteva minute de pedalare pe bicicleta ergometrică, ei acuză astenie, tahicardie marcată, dispnee etc.

Efectele de durată ale unui program de activitate fizică (antrenament) includ printre altele creşterea capacităţii la efort, ameliorarea funcţiilor cardiovasculare şi respiratorii, scăderea trigliceridelor din VLDL şi a colesterolului din LDL şi creşterea colesterolului din HDL. Scăderea trigliceridelor este legată de acţiunea lipoproteinlipazei dependente de insulină. Prin creşterea arderilor tisulare, efortul constituie un mijloc eficient de menţinere a greutăţii recomandabile.

În fine, nu lipsit de importanţă, programele de activitate fizică cresc stabilitatea psihică a copiilor diabetici, reduc anxietatea, întăresc relaţiile sociale, în ansamblu ameliorînd calitatea vieţii acestor bolnavi.

Contraindicaţiile efortului sînt reprezentate de prezenţa complicaţiilor majore (retinopatie hemoragică, nefropatie diabetică, cardiopatie ischemică etc.). Dezechilibrul metabolic al diabetului a fost menţionat mai înainte ca o contraindicaţie temporară.

PROBLEMELE PSIHOLOGICE ŞI SOCIALE ALE COPILULUI DIABETIC

Diabetul este exemplul tipic al unei boli cronice, ireversibile, cu care bolnavul trebuie să se înveţe a trăi. Conflictul dintre dorinţa de a avea o viaţă liberă, fără restricţii şi condiţionări şi necesitatea respectării unui program riguros de activitate, de alimentaţie şi de tratament, poate avea o serie de repercusiuni de ordin psihologic.

Dacă vîrsta copilului în momentul diagnosticului este mică (sub 10 ani), cele mai importante reacţii de ordin psihic se înregistrează la părinţi. Spectrul de simţăminte este foarte larg, mergînd de la teamă şi anxietate pînă la sentimentul de culpabilitate. Mulţi părinţi caută să-şi explice boala copilului prin unele abuzuri petrecute în cursul sarcinii (fumat, consum de alcool sau de medicamente etc.); evident, ele nu au o relaţie dovedită cu apariţia bolii, lucru care trebuie explicat cu răbdare.

Dacă vîrsta copilului la debut este mai mare de 10 ani, este de aşteptat apariţia unor reacţii şi din partea copilului. Ele se instalează uneori în timp, pe măsură ce copilul înţelege semnificaţia bolii şi, mai ales, restricţiile care i se vor impune pentru tot restul vieţii. Reacţiile psihice sînt variate: teamă, resentiment, revoltă sau resemnare. În acest context, atitudinea faţă de boală poate fi diferită:

a) o preocupare excesivă, o analiză minuţioasă, asociată cu o interpretare eronată a semnelor clinice şi a investigaţiilor, care poate merge pînă la o adevărată psihoză obsesivă, cu importante implicaţii şcolare, familiale şi sociale;

b) la cealaltă extremă se plasează indivizii care subestimează importanţa investigaţiilor şi a respectării principiilor fundamentale de tratament, expunîndu-se la apariţia precoce a complicaţiilor cronice sau a accidentelor acute de tip cetoacidoză diabetică sau comă hipoglicemică. În această din urmă categorie, sînt incluşi bolnavii care nu respectă controalele periodice ale glicemiei şi glicozuriei sau cînd le efectuează nu revin pentru a lua rezultatele; în situaţia în care le-au luat, nu le dau nici o importanţă. Evident, poziţia de mijloc este cea mai potrivită. Programul de investigații trebuie respectat, dar interpretarea rezultatelor și deciziilor terapeutice majore să fie lăsate în seama medicului. Plasarea bolnavului pe această orbită însă necesită în primul rînd o bună educație medicală, completată cu crearea unor condiții favorabile de desfășurare *cvasi-normală* a procesului de școlarizare, a vieții familiale și sociale.

Privită în structura complexă bio-psiho-socială a copilului diabetic, o îngrijire excesivă a acestor bolnavi transformă individul într-un dependent psihologic, inducînd o hipodezvoltare emoțională și o întîrziere a maturizării, cu influență negativă asupra adaptării în procesul inserției în societate. Supradependența de părinți sau de adulții din anturaj se extinde uneori și la adolescent. Transferul responsabilității autocontrolului și a tratamentului devine o problemă dificilă datorită remanenței stării de dependență. Conflictele familiale și sociale ce decurg din noile responsabilități pot naște fenomene psihastenice cu coloratură depresivă. În acest sens, rolul medicului și al psihologului poate fi decisiv. Printr-o orientare în același timp realistă, dar și optimistă și constructivă, se poate asigura o bună realizare a potențialului intelectual, emoțional și profesional al adolescentului.

În evoluția diabetului, trebuie ținut seama de influența pe care conflictele *stress*-ante inerente vieții o poate exercita asupra echilibrului metabolic diabetic (59). Acestea induc o puternică stimulare a secreției hormonilor de contrareglare, cu efect de tamponare sau chiar de anulare a acțiunilor insulinei. În plus, situațiile *stress*-ante modifică obiceiurile alimentare, activitatea fizică obișnuită, respectarea orarului insulinei, toate avînd un efect negativ asupra stabilității metabolice și a evoluției diabetului în general.

Observațiile noastre, efectuate pe un număr mare de copii diabetici, au atras atenția asupra vulnerabilității psihice a bolnavilor în anumite perioade ce marchează salturi în dezvoltarea fiziologică a individului sau perioade de răscruce în procesul de organizare al vieții (tabelul III B. 27).

Tabelul III B.27

Perioadele vulnerabile ale copilului, adolescentului și tînărului diabetic

- Debutul bolii
- Contactul cu școala
- Pubertatea
- Intrarea în cîmpul muncii
- Căsătoria
- Înregistrarea primelor complicații cronice

Debutul bolii este marcat de dezorientarea părinților, care inițial speră într-o eroare de diagnostic, apoi într-o eventuală „vindecare" a bolii sau în evitarea injecțiilor zilnic cu insulină. Cînd ireversibilitatea bolii devine o certitudine pentru ei, pe primul plan trece teama apariției complicațiilor cronice sau a unor complicații acute severe.

Contactul cu școala imprimă copilului diabetic sentimentul diferenței față de ceilalți copii. O protecție excesivă a profesorului, o scutire nejustificată de unele activități școlare (sport, excursii, spectacole etc.), poate imprima copilului un sentiment de handicapat, care trebuie prevenit cu grijă printr-o cooperare între medic, profesor și asistenta de ocrotire socială.

Pubertatea reprezintă probabil perioada cea mai delicată din viața copilului diabetic. Ceea ce domină tabloul psihic al individului este reacția de revoltă față de rigorile impuse de controlul periodic și tratamentul continuu. Sentimentul de culpabilitate manifestat de părinți va fi amplu exploatat de adolescent, reproșîndu-le „vina“ pentru boala lor. Pe de altă parte, furtuna metabolică ce caracterizează pubertatea creează cele mai bune condiții pentru perpetuarea sau agravarea dezechilibrului metabolic caracteristic.

Orientarea profesională și intrarea în cîmpul muncii poate exacerba sentimentul de invaliditate, dacă bolnavul nu a fost lămurit asupra contraindicațiilor sau a neindicațiilor unor profesii sau locuri de muncă.

Căsătoria ridică cel mai acut problema riscului apariției diabetului la descendenți. Temerile legate de posibila instalare a unei tulburări de dinamică sexuală poate întîrzia mult sau chiar împiedica întemeierea unei familii. Facilitarea căsătoriei între diabetici, avînd înțelegerea reciprocă mai bună a fondului bolii și a perspectivelor ei, nu pare a fi o ideie fericită, cel mai ades amplificînd sentimentul de invaliditate.

În fine, momentul înregistrării primelor complicații cronice trezește temerile privind fatalitatea unei vieți scurte și a unor complicații invalidante. Teama pierderii vederii sau a instalării insuficienței renale este cu atît mai marcată cu cît cunoștințele bolnavului privind evoluția bolii sînt mai complete.

EDUCAȚIA COPILULUI DIABETIC

Educația diabeticului trebuie să vizeze participarea activă a bolnavului la îngrijirea afecțiunii sale. Acest lucru nu este posibil decît dacă pacientul este instruit în toate capitolele ce privesc boala și îngrijirea sa. Această cunoaștere reprezintă aproape totdeauna motivația pentru aderența la dietă și tratament.

Programul de educație va cuprinde următoarele capitole: a) natura diabetului (cauzele bolii, consecințele deficienței insulinice, semnificația hiperglicemiei și glicozuriei); b) tratamentul dietetic (alimentele permise și cele interzise, alcătuirea regimului alimentar; echivalențele alimentare; distribuția meselor în zi); c) tratamentul insulinic (tehnica de injecție s.c. a insulinei; modul și timpul de acțiune al insulinelor utilizate în tratamentul său; reacțiile locale și generale posibile să apară în cursul insulinoterapiei); d) efortul fizic terapeutic (tipul de efort, perioada din zi cea mai potrivită pentru efectuarea lui, ajustările insulinei și ale dietei în condițiile unui efort fizic mai mare); e) complicațiile cronice mai frecvente (oculare, renale, ischemice periferice) și mijloacele de prevenire (examenul periodic oftalmologic și renal, inspecția zilnică a picioarelor și evitarea leziunilor locale); f) reacțiile hipoglicemice, semnificația lor și mijloacele de corecție; g) conduita în infecțiile acute sau alte situații cu potențial de decompensare; h) controlul periodic al glicemiei și glicozuriei, eventual tehnica de urmărire la domiciliu a acestora prin teste semicantitative sau calitative. Se va explica în detaliu semnificația unor simptome ca poliuria, polidipsia, pierderea ponderală, setea, transpirațiile reci, senzația de foame etc.

În tabelul III B.28 redăm, după Drexler (25), indicațiile de urmărire și ajustare a tratamentului adaptat diabeticilor adolescenți.

Tabelul III B.28

Program pentru ameliorarea controlului metabolic al adolescenților
(după Drexler, 1982)

---

1. Efectuarea prin teste a glicemiei înainte și după mese și seara la culcare
2. Dacă un test depășește valorile acceptabile timp de 2 zile, se va verifica dieta și efortul
3. Dacă activitatea fizică și dieta au fost constante, se va ajusta insulina corespunzătoare momentului vizat, cu 2 U*.
4. Dacă toate glicemiile sînt mari, se va trece insulina lentă cu 2 U. la injecția de seară, pentru a obține o glicemie *à jeun* bună
5. Următoarea ajustare se va face după minimum 2 zile de observație
6. Efectuarea unei anchete alimentare complete timp de o săptămînă în fiecare lună

---

* Schema terapeutică cuprinde 2 injecții cu insulină cristalină dimineața și la prînz și o priză de insulină medie seara.

Întrucît de cele mai multe ori medicul nu dispune de un timp suficient îndeplinirii programului complet de educație al bolnavului, un rol important în acest proces complex trebuie să revină asistentei de dietetică și asistentei de ocrotire socială. Este bine totuși ca la controalele periodice efectuate medicul să testeze cunoștințele bolnavului și eventual să le corecteze sau să le completeze după caz.

Nu se poate sublinia îndeajuns importanța decisivă a programului de educație instituit la debutul bolii, care trebuie să se facă obligatoriu în condiții de spital. Pe parcursul a 10 zile se poate asigura desfășurarea logică a programului de instrucție, acordîndu-se un important număr de exerciții practice privind insulinoterapia și tehnica de alcătuire a dietei. O bună educație sporește cu cel puțin 30% eficiența mijloacelor clasice de tratament (18).

BIBLIOGRAFIE — Particularități ale diabetului zaharat la tînăr

1. **Androgué H. J., Wilson H., Boyd A. E., Suki W. N., Eknoyan G.** — Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis, N. Engl. J. Med., 1982, 307, 1 603.
2. **Anderson J. H.** — Diabetes and hypoglycemia due to insulin antibodies, Am. J. Med., 1978, 64, 868.
3. **Auerbach-Klipper J., Sharph-Dor R., Heding L. G., Karp M., Laron Z.** — Residual B-cell function in diabetic children as determined by urinary C-peptide, Diabetologia, 1983, 24, 88.
4. **Barnett A. M., Eff C., Leslie R.D.G., Pyke D. A.** — Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs, Diabetologia, 1981, 20, 87.
5. **Bellagru D., Naji A., Silvers W. K., Markmann J. F., Barker C. F.** — Spontaneous diabetes in BB rats: evidence for a T cell dependent immune response defect, Diabetologia, 1982, 23, 359.

6. **Berger M., Assal J. P., Jorgens V.** — Effets endocriniens et méthaboliques de l'exercice musculaire chèz l'homme, Diabet et Métab., (Paris), 1980, 6, 59.
7. **Berger M., Cüppers H. J., Halbau P. A., Offord R. E.** — Absorbtion of subcutaneously injected insulin, în: „Diabetes Management in the '80s", C. M. Peterson (sub red.), Ed. Praeger, New York, 1982.
8. **Berrani G., Zanco P., Padovan D., Betterle C.** — Lymphocyte subpopulations in insulin-dependent diabetics with and without serum islet-cell autoantibodies, Diabetologia, 1981, **20**, 47.
9. **Boitard C., Debray-Sachs M., Pouplard A., Assan R., Hamburger J.** — Lymphocyte from diabetics suppress insulin release in vitro, Diabetologia, 1981, **21**, 41.
10. **Bollinger A., Frey J., Jäger K., Furrer J., Seglias J., Shegenthaler W.** — Patterns of diffusion through skin capilaries in patientes with long-term diabetes, N. Engl. J. Med., 1982, **307**, 1 305.
11. **Bottazzo G. F., Doniach D.** — Islet-cell antibodies (ICA) in diabetes mellitus: Evidence of an autoantigen common to all cells in the islets of Langerhans, Res. Clin. Lab., 1978, **8**, 29.
12. **Bratusch-Marrian P. R.** — Insulin-counteracting hormons: their impact on glucose metabolism, Diabetologia, 1983, **24**, 74.
13. **Brownlee M.** — Measuring glucose control, în: ibid. 7.
14. **Buschard K., Hastrup N., Rygaard J.** — Virus-induced diabetes mellitus in mice and the tymus-dependent immune system, Diabetologia, 1983, **24**, 42.
15. **Cahill G. F. Jr., Mc Devitt H. O.** — Insulin-dependent diabetes mellitus: the initial lesion, N. Engl. J. Med., 1981, **304**, 1 454.
16. „National Diabetes Data Group". Clasification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance, Diabetes, 1979, **28**, 1 039.
17. **Cole H. S., Kim H. S., Zellson C., Velasco C. A.** — Neonatal diabetes mellitus, Acta Diabetol. Lat., 1973, **10**, 283.
18. **Connell F. A., Mitchell J. W. H., Norman J. E., McMahon P.** — Insulin-infusion pumps in type I diabetes, N. Engl. J. Med., 1983, 308.
19. **Craighead J. E.** — Viral diabetes mellitus in man and experimental animals, Am. J. Med., 1981, **79**, 127.
20. **Cremer G. M., Molnar G. D., Taylor W. F., Moyness K. E., Service F. J., Gatewood L. C., Ackerman E., Rosevear J. W.** — Studies of diabetic instability. II. Tests of insulinogenic reserve with infusion of arginine, glucagon, epinephrine and saline, Metabolism 1971, **20**, 1 083.
21. **Crossley J. R., James A. G., Eliot R. B., Barryman C. C., Edgar W. B.** — Residual beta cell function and islet-cell antibodies in diabetic children, Pediatr. Res., 1981, **15**, 62.
22. **De Fronzo R. A., Simonson D., Ferrannini E.** — Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus, Diabetologia, 1982, **23**, 312.
23. **Dobersen M. J., Scharff J. E.** — Preferential lysis of pancreatic B-cells by islet-cell surface antibodies, Diabetes, 1982, **31**, 459.
24. **Dorchy H., G. van Vliet, Toussaint D., Ketelbaut-Balasse P., Laeb H.** — Mauriac syndrome. Three cases with retinal angiofluorescein study, Diabetes and Metab., 1979, **3**, 200.
25. **Drexler J. A.** — Diabetes and adolescence, în: ibid. 7.
26. **Dunnsworth R. S., Rich S. S., Swanson J., Barbosa J.** — No evidence for linkage between diabetes and the kidd marker, Diabetes, 1982, **31**, 991.
27. **Eaton R. P., Schade D. S.** — Normal human insulin secretion: the grade of management of the diabetic patient, în: ibid. 7.
28. **Fajans S. S., Cloutier M. C., Crowther R. L., Arbor A.** — Clinical and etiologic heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus, Diabetes, 1978, **27**, 1 112—1 125.
29. **Fishbein H. A., La Porte R. E., Orchard T. J., Drash A. L., Kuller L. H., Wagner D. K.** — The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus registry: seasonal incidence, Diabetologia, 1982, **23**, 83.
30. **Flier J. S., Bar R. S., Mugger M., Kohn C. R., Roth J., Gorden P.** — The evalwing clinical course of patients with insulin receptor autoantibodies: sponta-

neous remission of receptor proliferation with hypoglicemia, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1978, **47,** 985.

31. **Flood T. M., Brink S. J., Glason R. E.** — Excess type I diabetes in children of older mothers (Abstract), Diabetologia, 1981.

32. **Freidenberg G. R., White N., Cataland S., Dorisio T. M., Sotas J. F., Santiago J. V.** — Diabetes responsive to intravenous but not subcutaneous insulin: effectiveness of apratinin, N. Engl. J. Med., 1981, **305,** 363.

33. **Fromantin M., Freyria J., Bressac F., Bon R.** — Dépistage du diabète chèz le jeune adulte. Enquête portant sur 161 500 sujets masculins, Nouv. Press. Med., 1975, 4, 1 272.

34. **Galloway J. A., Wentworth S. M.** — A short review of factors that affect the absoption and disposal of insulin, în: ibid. 7.

35. **Gepts W., Lecompte P. M.** — The pancreatic islets in diabetes. Am. J. Med., 1981, **70,** 105.

36. **Gerich J. E.** — Somatostatin and diabetes, Am. J. Med., 1981, **70,** 619.

37. **Ginsberg-Felbor, Dobersen M. J., With M. E., Rayfield E. J., Rubinstein P., Notkins A. L.** — HLA antigens cytoplasmic islet cell antibodies, and carbohydrate tolerance in families of children with insulin-dependent diabetes mellitus, Diabetes, 1982, **31,** 292.

38. **Goldgewicht C., Slama G., Papez L., Tchobroutsky G.** — Hypoglycaemic reactions in 172 type I (insulin-dependent) diabetic patients, Diabetologia, 1983, **24,** 95.

39. **Goldman J., Baldwin D., Rubenstein A. H.** şi colab. — Characterization of circulating insulin and pro-insulin binding antibodies in autoimmune hypoglycaemia, J. Clin. Invest., 1979, **63,** 1 050.

40. **Gonen B., Rochman H., Rubenstein H. A.** — Metabolic control in diabetic patients: assessment by hemoglobin A_1 values, Metabolism, 1979, **28,** Suppl. 1, 448.

41. **Gorsuch A. N., Spencer M. K., Lister J., Wolf E., Bottazzo G. F., Curdworth A. G.** — Can future type I diabetes be predicted?, Diabetes, 1982, **31,** 862.

42. **Gray R. S., Borsey D. A., Kurtz A., Rainbow S., Smith A. F., Elton R. A., Duncan L. J. P., Clarke B. F.** — Relationship of glycosylatee haemoglobin to C-peptide secretory status and antibody binding of insulin in insulin-dependent diabetes, Horm. Metab. Res., 1981, **13,** 599.

43. **Helgason T., Ewen S. W. B., Ross I. S., Stowers J. M.** — Diabetes produced in mice by smoked cured mattern, Lancet, 1982, 2, 1 017.

44. **Hodge S. E., Anderson C. E., Neiswanger K.** şi colab. — Close genetic linkage betwеen diabetes mellitus and kidd blood group, Lancet, 1981, 2, 893.

45. **Home P. D., Massi-Benedetti M., Shepherd G. A. S., Hanning I., Alberti K.G.M.M. Owens D. R.** — A comparison of the activity and disposal of semisynthetic human insulin and porcine insulin in normal man by the glucose clamp technique, Diabetologia, 1982, **22,** 45.

46. **Ionescu-Tîrgovişte C.** — Clinical and biological criteria for appraising the functional pancreatic reserve in diabetes, Simposium on Diabetes, Karlsburg, 1979, 9—12 September.

47. **Ionescu-Tîrgovişte C., Bogathy I., Stamoran M., Mincu I.** — Study of plasma osmolarity during the treatment of diabetic ketoacidosis, Rev. Roum. Med., Med. Int., 1979, **17,** 67.

48. **Ionescu-Tîrgovişte C., Mincu I., Mihalache N., Ionescu C., Apetrei E.** — Metabolic „responders" and „non-responders" to muscular exercise in diabetes, Rev. Roum. Med., Med. Int. 1980, **18,** 293.

49. **Ionescu-Tîrgovişte C., Sântu E., Cheţa D., Mirodon Z., Mincu I.** — The relationship between insulin antibodies and the partial remission in insulin-dependent diabetes mellitus, Symposium on highly purified insulins in diabetes mellitus, Budapest, 1980, Abstract, 22.

50. **Ionescu-Tîrgovişte C., Popa E., Cheţa D.** — Delayed menarhe as an indicator of a prediabetic state, Diabetologia, 1981, **20,** 510.

51. **Ionescu-Tîrgovişte C., Mirodon Z., Cheţa D., Sântu E., Mincu I.** — Disappearance rate of insulin antibodies after discontinuing the insulin treatment Diabetologia, 1981, **21,** 285.

52. **Ionescu-Tirgovişte C., Popa E., Sântu E., Mihalache N., Cheţa D., Mincu I.** — Blood glucose and plasma insulin responses to various carbohydrates in type II (non-insulin-dependent) diabetes, Diabetologia, 1983, 24, 85.

53. **Ionescu-Tirgovişte C., Cheţa D., Bruckner I., Popa E., Mincu I.** — Studiul pragului hipoglicemic la diabetici, Med. Int. (Buc.), 1983, 35.

54. **Jackson R. A., Morris M. A., Hayens B. F., Eisenbarth G. S.** — Increased circulating Ia-antigen-bearing T-cells in type I diabetes mellitus, N. Engl. J. Med., 1982, 306, 785.

55. **Jackson R. L., Holland E., Chatman I. D.** şi colab. — Growth and maturation of children with insulin-dependent diabetes mellitus, Diabetes Care, 1978, 1, 96.

56. **Lernmark A., Hägglof B., Freedman Z., Irvine J., Ludvigsson J., Holmgren G.** — A prospective analysis of antibodies reacting with pancreatic islet cells in insulin-dependent diabetic children, Diabetologia, 1981, 20, 471.

57. **Lestradet H.** — Glycogénese hépatique secondaire: le syndrome de Mauriac, Sem. Hôp. Paris, 1964, 40, 1 030.

58. **Levy J. M., François R., Lestralet H., Jean R., Dumas R., Rien D.** — Diabète de l'enfant et de l'adolescent, în: „Précis de Diabètologie", M. Dorset (sub red.), Masson, Paris, 1977.

59. **Lustman P. J., Skor D. A., Carney R. M., Santiago J. V., Cryer P. E.** — Stress and diabetic control (Lettre), Lancet, 1983, 1, 588.

60. **Madsbad S., Krarup T., Faber O. K., Binder C., Regeur D.** — The transient effect of strict glycaemic control on B-cell function in newly diagnosed type I (insulin-dependent) diabetic patients, Diabetologia, 1982, 22, 16.

61. **Madsbad S.** — Prevalence of residual B-cell function and its metabolic consequence in type 1 (insulin-dependent) diabetes, Diabetologia, 1983, 24, 141.

62. **Malone J. I., Root A. W.** — Plasma free insulin concentrations: Keystone to effective management of diabetes mellitus in children, J. Pediatr., 1981, 99 862.

63. **Marshall S.** — Kinetics of insulin receptor biosynthesis and membrane insertion: relationship to cellular function, Diabetes, 1983, 32, 319.

64. **Mincu I., Ionescu-Tîrgovişte C.** — Echilibrul acidobazic, Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1978.

65. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978.

66. **Mincu I., Ionescu-Tîrgovişte C., Bruckner I.** — Comele hipoglicemice diabetice. Studii pe 372 de cazuri, „Zilele de diabetologie", Braşov, 1980, mai.

67. **Mincu I., Cheţa D., Ionescu-Tîrgovişte C., Sîntu E., Minodora Z.** — Insulin antibodies, Diabetologia, 1981, 21, 75.

68. **Molnar G. D., Taylor W. F., Ho M. M.** — Day to day variation of continously monitored glycemia. A further measure of diabetic instability, Diabetologia, 1972, 8, 342.

69. **Mordes J. P., Rossini A. A.** — Animal models of diabetes, Am. J. Med., 1981, 70, 353.

70. **Murakami K., Taniguchittav Bada S.** — Presence of insulin-like immunoreactivity and its biosynthesis in rat and human parotid gland, Diabetologia, 1982, 22, 358.

71. **Oakley G. W., Pyke D. A., Tattersall R. B., Watkins P. J.** — Long term diabetes, Quart. J. Med., 1974, 43, 145—156.

72. **Ohgawara H., Okano T., Kataoka K., Sakurai Y.** — Distribution and redistribution of pancreatic islet cell surface antigen reactive with islet cell surface antibody in the rat, Diabetologia, 1983, 24, 117.

73. **Onodera T., Suzuki H., Toniolo A., Notkins A. L.** — Virus-induces diabetes: cytomegalovirus and multiple environmental insult, Diabetologia, 1983, 24, 218.

74. **Owen O. E., Trapp V. E., Skutches C. L., Mozzoli M. A., Haeldtke R. D., Boden G., Reichard G. A.** — Acetone metabolism during diabetic ketoacidosis, Diabetes, 1982, 31, 242.

75. **Park N. B., Soeldner J. S., Gleason R. E.** — Diabetes in remission. Insulin secretory dynamics, Diabetes, 1974, 23, 616.

76. **Patterson C. C., Thorogood M., Smith I. G., Heasman M. A., Clarke J. A., Mann J.** — Epidemiology of type 1 (insulin-dependent) diabetes in Scotland 1968—1976: evidence of an increasing incidence, Diabetologia, 1982, 24, 238.

77. **Peterson C. M., Jones R. L.** — Glycosylation reactions and reversible sequelae of diabetes mellitus, în: ibid. 7.

78. **Phillips L. S., Vassilopoulous-Selin R.** — Somatomedins, N. Engl. J. Med. 1979, 302, 371.

79. **Pittman W. B., Acton R. T., Barber B. O., Bell D. S., Gorc Murphy C., Heffrey M.** — HLA-A, -B and DR associations in type 1 diabetes mellitus with onset after age forty, Diabetes, 1982, 31, 125.

80. **Platz P., Jakobsen B. K., Sveygaard A., Thomsen B. S., Jensen K. B., Henningsen K., Laum L. U.** — No evidence of linkage between HLA and maturity onset type of diabetes in young people, Diabetologia, 1982, 23, 16.

81. **Polonsky K., Bergenstal R., Pons G., Schneider M., Jaspan J., Rubenstein A.** — Relation of counterregulatory responses to hypoglycemia in type 1 diabetics, N. Engl. J. Med., 1982, 309, 1 106.

82. **Porha B., Picon L.** — Insulin treatment improves the spontaneous remission of neonatal streptozotocin diabetes in the rat., Diabetes, 1982, 31, 165.

83. * * * — Prevention of insulin-dependent diabetes (Editorial), Lancet, 1983, 1, 104.

84. **Pujol-Borell R., Khoury E. L., Bottazzo G. F.** — Islet cell surface antibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: use of human fetal pancreas cultures as substrate, Diabetologia, 1982, 22, 89.

85. **Pyke D. A.** — Diabetes: the genetic connections, Diabetologia, 1979, 17, 333.

86. **Raeves W. G.** — Insulin antibody determination: theoretical and practical considerations, Diabetologia, 1983, 24, 399.

87. **Raskin P., Unger R. H.** — Hyperglucagonemia and its suppresion-importance in the metabolic control of diabetes, N. Engl. J. Med., 1978, 299, 434.

88. **Rosenbloom A. L., Hunt S. S., Rosenbloom E. K., MacClearen N. K.** — Ten-year prognosis of impaired glucose tolerance in siblings of patients with insulin-dependent diabetes, Diabetes, 1982, 31, 385.

89. **Rotter J. I., Rimoin D. L.** — The genetics of the glucose intolerance disorders, Am. J. Med., 1981, 70, 116.

90. **Rotwein P. S., Chirgwin J., Province M., Knowler W. C., Pottitt D. J., Cordel B., Boodman H. M., Permut M. A.** — Polymorphism in the 5 flanking-region of the human insulin gene: a genetic marker for noninsulin-dependent diabetes, N. Engl. J. Med., 1983, 308, 65.

91. **Sakurami T., Nabeya N., Nagoka K., Matsumovy A., Kuno S., Houdu A.** — Antibodies to Coxsackie B viruses and HLA in japonese with juvenile-ouset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus, Diabetologia, 1982, 22, 375.

92. **Salma G., Garrel D., Tchobroutsky G.** — Multiple daily insulin injections through subcutaneously implanted needle (Lettre), Lancet, 1981, 1, 1 078.

93. **Santeusanio F., Balli G., Massi-Benedetti M., Feo D. P., Angeletti G., Campagnucci P., Calabrease G., Brunetti P.** — Counterregulatory hormones during moderate, insulin-induced, blood glucose decrements in man, J. Clin. Endocrinol. Metabol., 1981, 52, 477.

94. **Service J. F., Molnar G. D., Rosevear J. W.** și colab. — Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability, Diabetes, 1970, 19, 644.

95. **Schichiri M., Kawamovi R., Yamasaki Y., Hakui N., Abe H.** — Wearable artificial endocrine pancreas with meedle-type glucose sensor, Lancet, 1982, 2, 1 129.

96. **Schiffrin A., Belmonte M. M.** — Comparison between continous subcutaneous insulin infusion and multiple injections of insulin, Diabetes, 1982, 31, 255.

97. **Schlichtkrull J., Munck O., Jersild M.** — The M-value, an index of blood-sugar control in diabetes, Acta Med. Scand., 1965, 177, 95.

98. **Schlienger J. L., Anceau A., Chabrier G., North M. L., Stephan F.** — Effect of diabetic control on the level of circulating thyroid hormon, Diabetologia, 1982, **22**, 486.
99. **Schmidt I. M.** — The down phenomen, Infusion, 1982, **1**, 1.
100. **Sensi M., Pozzili P., Gorusch A. N., Bottazzo G. F., Gudworth A. G.** — Increased killer cell activity in insulin dependent (type 1) diabetes mellitus, Diabetologia, 1981, **20**, 106.
101. **Shima K., Tanaka R., Morishita S., Tarni S., Kumahara Y., Nishikawa M.** — Studies on the etiology of Brittle Diabetes: relationship between diabetic instability and insulinogenic reserve, Diabetes, 1977, **26**, 717.
102. **Skyler J. S.** — Dietary management of diabetes mellitus, în: ibid. 7.
103. **Spielman R. S., Baker L., Smiejewski C. M.** — Gene dosage and susceptibility to insulin-dependent diabetes, Ann. Hum. Genet., 1981, **44**, 135.
104. **Spratt I. L.** — Seasonal increase in diabetes mellitus, N. Engl. J. Med., 1983, **308**, 775.
105. **Tattersall R. B., Fajans S. S.** — A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people, Diabetes, 1975, **24**, 44.
106. **Taylor S. L., Grenberger G., Marcus Sannels B., Underhill L. V., Dona R. F., Ryan J., Roddan R. F., Rupe C. E., Corden P.** — Hypoglycemia associated with antibodies to the insulin receptor, N. Engl. J. Med., 1982, **307**, 1 422.
107. **Unger P. H.** — Meticulous control of diabetes: benefits risks and precautions, Diabetes, 1982, **31**, 479.
108. **Wadsworth M. E. J., Jarrett R. J.** — Incidence of diabetes in the first 26 years of life, Lancet, 1974, **2**, 1 172.
109. **Walford S., Allison S. B., Reevas W. G.** — The effect of insulin antibodies on insulin and diabetic control, Diabetologia, 1982, **22**, 106.
110. **Wolf E., Cudworth A. G., Markwick J. R., Gorusch A. N., Spencer K. M., Bodansky H. J.** — The Bf system in diabetes-gene interaction linkage disequilibrum? Diabetologia, 1982, **22**, 85.
111. **Wolf E., Spencer K. M., Cudworth A. G.** — The genetic susceptibility to type 1 (insulin-dependent) diabetes: analysis of the HLA-DR association, Diabetologia, 1983, **24**, 224.
112. **Vonesch H. J.** — Démonstrations cliniques. Maturity-onset diabetes of young (MODY), Méd. et Hyg., 1982, **40**, 1 450.

PARTICULARITĂȚI ALE DIABETULUI ZAHARAT LA VÎRSTNIC

Este cunoscut faptul că există un raport direct între creșterea glicemiei *à jeun*, cît și a celei postprandiale și vîrstă (Cahill, Camerini-Davalos).

Cîteva probleme de bază se ridică de la început în legătură cu diabetul la vîrstnici:

— Se poate stabili o strictă dependență între nivelul glicemiei și complicațiile diabetului?

— Valorile glicemiei pot permite identificarea pacienților care vor dezvolta complicații?

— Tratamentul diabetului poate împiedica, pe o perioadă îndelungată, instalarea „ravagiilor“?

Răspunsurile la aceste întrebări variază considerabil în funcție de punctul de vedere al diferiților cercetători. Concluziile unui foarte important, dar foarte controversat studiu (UGDP), nu permit să se facă afirmația că ar exista o legătură directă între glicemie și apariția complicațiilor, ca și între tratamentul diabetului și instalarea acestora.

Studii epidemiologice au arătat că frecvența diabetului crește în raport cu vîrsta. Astfel, diabetul la copii reprezintă numai 3—7 la 10 000; la 65 ani una din șase persoane, iar la 85 ani una din patru persoane este diabetică (Falconer, Bennett).

Scăderea toleranței la glucoză, care se accentuează cu vîrsta, este probabil corelată cu creșterea frecvenței diabetului paralel cu vîrsta. Cercetătorii experimentați în îngrijirea diabetului zaharat la persoane vîrstnice cred că definirea diabetului la această categorie de bolnavi trebuie făcută cu oarecare elasticitate, ținînd seama de următoarele criterii:

1. Bolnavii cu diabet simptomatic (hiperglicemie, glicozurie, poliurie, polidipsie, scădere în greutate) sînt diabetici chiar dacă au o glicemie *à jeun* moderat crescută. Majoritatea diabeticilor de peste 60 ani dezvoltă o formă de boală de tip adult, care este relativ stabilă, relativ insulinoinsensibilă și necetogenă, totuși unii bolnavi dezvoltă un diabet de tip juvenil, adică cetogen, insulinopenic și instabil. Este evident faptul că diabeticii din această categorie sînt tratați cu insulină de la debutul clinic al bolii.
2. Bolnavii cu complicații periferice ale diabetului (retinopatie sau neuropatie, inclusiv mononevrita și meralgia parestezică) sînt diabetici dacă au o glicemie *à jeun* ori postprandială crescută și dacă nu există alte cauze cunoscute care să explice apariția acestor complicații.
3. Bolnavii normoglicemici, asimptomatici, dar la care se instalează o hiperglicemie asociată cu simptomatologie specifică diabetului sub acțiunea unor medicamente cunoscute a avea potențial diabetogen (tiazidice, furosemid, acid etacrinic, glucocorticoizi), vor fi tratați ca diabetici.
4. Bolnavii cu antecedente încărcate diabetice trebuie considerați diabetici dacă au o glicemie *à jeun* oscilînd între 150—180 mg⁰/₀.

În ceea ce privește diagnosticul pozitiv și diferențial al diabetului, în special la vîrstnici, acesta este adesea dificil datorită în primul rînd scăderii fiziologice a toleranței la glucoză paralel cu vîrsta. Se admite astfel că la 70 ani se poate afirma existența unui diabet atunci cînd glicemia atinge 230 mg⁰/₀ la două ore după administrarea unei doze standard de glucoză; valorile între 160—230 mg⁰/₀ pot fi interpretate, la această categorie de bolnavi, numai ca diabet „posibil“ sau „probabil“, iar valori sub 160 mg⁰/₀ trebuie considerate normale.

Dintre cauzele mai rare care pot precipita instalarea unui diabet la vîrstnici se citează: carcinomul pancreatic, hipertiroidismul, hiperadrenocorticismul, inclusiv cel asociat cu producția ectopică de hormon adrenocorticotrofic de tip malign.

Factorii mai importanți incriminați în scăderea toleranței la glucoză pe măsura înaintării în vîrstă sînt: scăderea secreției de insulină (foarte discutabilă la cei mai mulți dintre diabeticii vîrstnici), scăderea masei corporale, creșterea masei de țesut adipos, precum și scăderea sensibilității celulare la insulină.

Cele mai multe studii nu confirmă ipoteza scăderii secreției de insulină la acești bolnavi. Unii cercetători găsesc că nivelul insulinemiei plasmatice la vîrstnici este egal ori chiar superior celui de la tineri. Astfel, studiile lui Maugeri și colab. (6) pe 100 diabetici vîrstnici conchid că insulinosecreția este la aceștia mai mare cu 1,15 față de diabeticii adulți și cu 1,06 mai mare față de indivizii sănătoși. Endred și Toblin găsesc că răspunsul insulinic la vîrstnici este întîrziat, dar egal la orice vîrstă cînd glicemia este menținută la aceeași valoare. De Nicola și colab. (7) găsesc la 40% dintre vîrstnici o insulinemie egală cu aceea a tinerilor („high responders“ — Cerassi) în timp ce 60% prezintă un răspuns mai redus și mai întîrziat („low responders“—Cerassi). În lumina acestor studii, se poate afirma că, în general, secreția insulinică a pancreasului diabeticilor bătrîni este normală ori ușor crescută la cei mai mulți dintre bolnavi, existînd însă și cazuri care prezintă o scădere a secreției insulinice (8).

Cît privește scăderea masei corporale, datele lui Dudl și Ensink (analizate de Davidson) stabilesc o corelație semnificativă între scăderea masei corporale dependentă de vîrstă și scăderea ritmului de scădere a glicemiei după administrarea intravenoasă de glucoză, scăderea masei corporale nefiind însă singura cauză care, asociată vîrstei, să explice ritmul reducerii glicemiei.

Creșterea adipozității este o cauză cunoscută de creștere a rezistenței la insulină. Rezistența celulară la insulină a obezilor este consecința scăderii numerice a receptorilor insulinici din țesutul gras și din alte țesuturi (mușchi, ficat); mecanismul producerii acestui fenomen nu este încă elucidat. Este însă bine cunoscut faptul că țesutul adipos este proporțional mai crescut la bătrîni: dacă o persoană are aceeași greutate corporală la 65 ani ca la 25 ani, în acest interval masa sa adipoasă se dublează (9).

Scăderea sensibilității tisulare față de insulină independent de adipozitate, pare a fi un factor important de scădere a toleranței la glucoză. Studii numeroase susțin ideea că o scădere a răspunsului tisular, la un nivel fiziologic al insulinemiei, este o situație proprie și caracteristică bătrîneții. Mecanismul acestui proces nu este încă elucidat; au fost suspectați receptorii insulinici de pe suprafața celulelor, precum și unii receptori adrenergici (adenilatciclaza), al căror număr s-ar reduce, scăzînd astfel acțiunea periferică a insulinei.

Unele elemente comune ale diabetului și ale îmbătrînirii au fost de asemenea subliniate. Astfel, ateroscleroza, ca și îngroșarea membranei bazale a capilarelor, frecvent întîlnite la vîrstele mai înaintate, prezintă asemănări evidente cu cele întîlnite la diabetici, cu observația că la aceștia leziunile sînt mult mai accelerate. Kohn și Hawkin au observat că digestia colagenului cu hidroxid de sodiu este dependentă de vîrstă la subiecții nediabetici, în timp ce colagenul apare a fi mult mai „bătrîn“ decît vîrsta cronologică la diabetici. Asemenea observații par a pleda pentru ideea că celulele diabeticilor „îmbătrînesc“ într-un ritm mai rapid. Kohn și colab. (10) au arătat recent că glicozilarea neenzimatică a colagenului la diabeticii în vîrstă poate juca un rol major în apariția complicațiilor specifice bolii. Asemenea observații par a pleda pentru ideea că celulele diabeticilor „îmbătrînesc“ într-un ritm mai rapid decît cele ale nediabeticilor.

După cum se știe, diabetul vîrstei medii (diabetul adultului), dar mai ales diabetul bătrînilor, este în mod obișnuit asimptomatic la debut, fiind depistat numai cînd se folosesc teste de diagnostic sau în prezența unor factori de risc cunoscuți. Obezitatea este prezentă la 80% (ori mai mult) dintre aceștia. Nu există tendință la cetoză, cu excepția cazurilor cu caracter de diabet juvenil. Pe de altă parte, diabetul bătrînilor nu prezintă polidipsie, nici poliurie, iar glicozuria apare, în genere, la valori mari ale glicemiei, datorită diminuării filtrării glomerulare. Cel mai adesea, elementul relevant al unui diabet, la vîrstnici este apariția unei neuropatii autonome, complicație a diabetului, care se poate manifesta prin scăderea sensibilității periferice, disestezii, atrofia mușchilor mici ai mîinilor, pareze ale oculomotorilor, impotență la bărbați, precum și imposibilitatea golirii complete a vezicii urinare care, în aceste condiții, se infectează secundar.

O altă complicație observată la diabeticii vîrstnici (dar putînd fi întîlnită și la diabeticii adulți) este coma hiperosmolară necetozică. Ea poate apărea ca primă manifestare a diabetului la bătrîni. Debutul constă într-o creștere progresivă a glicemiei, care poate atinge 1 000 mg%, însoțită de deshidratare severă, hiperosmolaritate serică importantă, putînd depăși 350 mOsm/litru cu evoluție către comă. Răspunsul insulinic propriu la acești bolnavi este insuficient pentru a putea controla tulburările metabolismului glucidic, dar suficient pentru a împiedica cetoza, nepermițînd mobilizarea acizilor grași din țesutul adipos. În general, o comă hiperosmolară se dezvoltă în 10—12 zile, precedată de o hiperglicemie severă, dar ea se poate instala și rapid, în 24 ore, și să se însoțească de un infarct miocardic ori de un accident vascular cerebral.

Gravitatea comelor de orice fel la diabeticii bătrîni este foarte mare. Într-un studiu (11) pe diabetici necontrolați, internați pentru decompensare severă în spitalul din Nottingham în perioada 1967—1976, se relevă faptul că evoluția a fost fatală în 43% dintre cazurile cu vîrstă peste 50 ani; dintre aceștia, 65% au decedat în primele 48 ore de la internare. Din acest studiu mai reține atenția și faptul că dintre diabeticii decompensați numai 38% erau diabetici cunoscuți, la ceilalți fiind vorba de debutul clinic al bolii.

Dacă instalarea comei cetoacidozice la diabeticii vîrstnici este mai rară decît celelalte come, iar simptomatologia ei nu diferă în mod semnificativ de cea apărînd la alte vîrste, ea este evident mai gravă datorită și patologiei încărcate coexistente (miocardopatii, ateroscleroză și insuficiență renală în primul rînd), ca și modificărilor specifice vîrstei.

Coma hipoglicemică apare relativ frecvent la diabeticii vîrstnici, fiind și mult mai gravă decît la alte vîrste. Bolnavii care se autotratează cu insulină pe care și-o administrează singuri, greșesc adesea atît doza recomandată, cît și ritmicitatea administrării ei. Dacă o administrare eronată de insulină (și adesea repetată) se asociază și cu inapetență, este de așteptat instalarea comei hipoglicemice. Hipoglicemiantele perorale pot și ele precipita instalarea hipoglicemiei. Din ce în ce mai numeroși cercetători, ținînd seama și de glicemia mai crescută fiziologic a vîrstnicilor, recomandă drept măsură majoră de îngrijire a diabetului acestora respectarea regimului alimentar, o glicemie postprandială de 200—250 mg% fiind considerată a nu necesita terapie hipoglicemiantă (1).

Shagan remarcă faptul că frecvența hipoglicemiilor, ca și severitatea acestora este mai mare la diabeticii care prezintă simultan și afectare hepatică sau renală.

Cît privește folosirea fenforminei, un hipoglicemiant cunoscut, administrarea sa la vîrstnici este limitată din cauza riscului creșterii de acid lactic cu efect toxic deosebit de periculos, care poate crește rata mortalității în special la pacienții cu hipoxie celulară (microangiopatie, insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică) sau care sînt și consumatori de alcool. Singura sa indicație, dar și atunci cu mare precauție, rămîne obezitatea asociată cu diabet.

Și alte hipoglicemiante orale pot duce la instalarea hipoglicemiei prin administrare intempestivă, erori alimentare ori afecțiuni renale sau cardiace coexistente: tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, glibenclamidul. Din rîndul medicamentelor care pot precipita instalarea unei hipoglicemii se mai citează: fenilbutazona, anticoagulantele cumarinice, diureticele (în special cele tiazidice), unele sulfamide, salicilații. Asocierea alcool-insulină, relativ frecventă la diabeticii vîrstnici, trebuie de asemenea evitată.

Complicațiile tardive ale diabetului la vîrstnici. Legătura dintre valoarea glicemiei și dezvoltarea complicațiilor vasculare este controversată (11). Totuși, studii importante pe loturi mari de bolnavi urmăriți pe perioade lungi, susțin ideea că hiperglicemia este responsabilă, cel puțin în parte, de microangiopatie și neuropatie (12). De asemenea, se poate afirma că hiperglicemia sau hipoinsulinismul sînt factori care alterează compoziția membranei bazale arteriale, ceea ce duce la acumularea de sorbitol în cristalin, celulele Schwann și în aortă. Complicații frecvente sînt retinopatia, neuropatia, nefropatia, precum și alterarea vaselor mari, la care trebuie adăugat piciorul diabetic, afectat atît vascular, cît și nervos.

Retinopatia diabetică (ca dealtfel și celelalte complicații), poate fi primul simptom depistat la diabeticii bătrîni (13; 14). Ea conduce adesea la scăderea vederii, chiar la orbire. De reținut că, dacă în 1930, la puțin timp după introducerea insulinei în terapeutica diabetului, mai puțin de 1% dintre diabetici ajungeau la orbire prin retinopatie proliferativă, în 1962 procentul era de 18,4% (Newell). Datorită asocierii cu neuropatia diabetică, acești bolnavi nu pot citi nici în sistemul Braille. Mortalitatea în categoria diabeticilor orbi este de aproximativ 14% pe an. Aproximativ 1,9% dintre diabetici prezintă drept complicație numai orbirea. Nu toate cazurile cu retinopatie diabetică evoluează însă inexorabil către orbire.

Dacă retinopatia diabetică proliferativă se instalează în medie la 17 ani după debutul unui diabet, el însuși apărut înainte de 40 ani, ea se instalează doar la 8 ani după debutul unui diabet instalat după vîrsta de 40 ani. Deoarece această complicație însoțește de obicei nefropatia, durata supraviețuirii nu depășește decît rareori 6 ani, singura șansă de prelungire a vieții fiind hemodializa și transplantul renal.

Retinopatia diabetică neproliferativă produce orbire la numai 3% dintre pacienții la care boala a fost depistată după 60 de ani, în timp ce forma proliferativă are un prognostic mai rezervat, pericolul orbirii fiind mult mai mare (15).

Nefropatia diabetică la vîrstnici nu prezintă particularități în raport cu nefropatia diabetică a altor vîrste, singura excepție fiind totuși ateroscleroza de obicei supraadăugată.

Neuropatia diabetică periferică, una dintre cele mai comune complicații ale diabetului, este încă o mare problemă din punct de vedere terapeutic și patogenic.

Neuropatia diabetică autonomă pare mai frecventă la diabeticii vîrstnici (16). Astfel, se întîlnesc modificări la nivelul piciorului, consecutive neuropatiei și angiopatiei diabetice. Dealtfel, îngrijirea și igiena piciorului diabetic prezintă un interes sporit la vîrstnici, la care se întîlnesc frecvent leziuni cutanate, modificări osoase (degete în „ciocan“), necroză profundă aseptică și indoloră, mal perforant, osteite nedureroase, toate consecințe și ale neuropatiei.

Alte manifestări ale neuropatiei diabetice autonome, fără a fi specifice vîrstei, se întîlnesc totuși destul de frecvent la diabeticii vîrstnici: gastropareza diabetică, diareea (mai ales nocturnă), tulburările urinare (disurie, incontinență urinară ori retenție de urină, adesea infectată), impotență sexuală masculină, hipotensiune arterială ortostatică, asociată cu tahicardie ortostatică, artropatie neurogenă diabetică, paralizii de nervi cranieni (XII, VI, IV).

Neuropatia somatică centrală, deși rară (în statistica lui I. Mincu ea reprezintă doar 0,5%) este serioasă la diabeticii vîrstnici, ea simulînd adesea un accident vascular cerebral ori un ramolisment cerebral.

Terapeutica diabeticului vîrstnic are unele particularități care se cer relevate. Aspectele ei importante privesc:

— Interrelația pacient-medic prin prisma vîrstei pacientului în primul rînd.

— Tratamentul dietetic al bolii.

— Tratamentul medicamentos al bolii.

— Măsuri terapeutice particulare în ceea ce privește îngrijirea angiopatiei, nefropatiei și neuropatiei diabetice, cu atenție asupra îngrijirii piciorului diabetic.

— Tratamentul altor stări care pot agrava boala (obezitatea, hipoglicemia).

— Tratamentul altor afecțiuni ale diabeticului vîrstnic: hipertensiunea arterială și afecțiunile cardiovasculare; infecțiile.

— Interacțiunile medicamentoase.

Esențială în îngrijirea diabeticului vîrstnic este colaborarea dintre medic, soră și dietetician pe de o parte și pacient și familia acestuia pe de altă parte. Bolnavul vîrstnic înțelege greu necesitatea unei diete, care pentru el reprezintă o frustrare; alimentația își pierde gustul, devine anodină. Alimentația trebuie deci să fie variată și gustoasă, cu unele limitări doar în ceea ce privește consumul unor alimente conținînd hidrocarbonate.

Stabilirea dietei trebuie să țină seama de habitatul etnic și social al bolnavului, factori care pot juca, în anumite cazuri, un rol important, precum și de resursele sale financiare.

O serie de probleme medicale trebuie de asemenea luate în considerare: datorită cumulului de boli proprii bătrîneții, regimul alimentar este grevat de restricții de sodiu, colesterol, grăsimi animale și, în plus, el trebuie, în general, să fie hipocaloric. Se mai adaugă și dificultățile de masticație. Sînt motive pentru care dieta nu trebuie să fie niciodată extrem de limitată, pentru a permite bolnavului o nutriție adecvată, aceasta trebuind să corespundă cît mai mult gusturilor pacientului.

Regimul trebuie să conțină 1 000—1 500 calorii/24 ore, în funcție de gradul de activitate al bolnavilor, putînd crește la cei cu activitate intensă și scădea la cei aproape exclusiv sedentari. Este necesar să li se întocmească acestor pacienți liste de alimentație pentru mai multe zile, specificîndu-se mărimea porțiilor, precum și orele de consum. În mod obișnuit, regimul trebuie să conțină 0,5—1,5 g proteine/kgcorp și pe zi; grăsimile se permit în general în cantitate de 50 g/zi, de preferință nesaturate. De asemenea se va avea în vedere necesitatea unei suplimentări a cantității de vitamine (în special grupul B, precum și vitaminele C și E), necesare unei bune nutriții și evitării hipovitaminozelor (1).

Activitatea fizică poate contribui la scăderea glicemiei, dar ea este frecvent redusă sau absentă la acești bolnavi datorită restricțiilor psihice, precum și celor organice: boli cardiace, vasculare, artropatii etc. Este bine ca acești pacienți să fie încurajați în efectuarea unor exerciții fizice ușoare.

Folosirea medicației hipoglicemiante trebuie limitată la cazurile cu diabet simptomatic. În general, la acești pacienți, o glicemie peste 300 mg% duce la apariția polidipsiei, poliuriei, precum și la scăderea în greutate și în aceste cazuri tratamentul hipoglicemiant se impune. La cei cu o glicemie postprandială variind între 200—250 mg% pare mai indicat să nu se trateze medicamentos hiperglicemia, cu excepția cazurilor a căror alimentație nu poate fi corect controlată, ori la pacienții la care se instalează infecții, mai ales respiratorii. Dieta pacienților hiperlipidemici, cu intoleranță minimă la glucoză, tinde să normalizeze glicemia și să reducă hiperlipidemia; la dietă, se adaugă sulfonilureicele, în special la pacienții cu pre-beta-hiperlipoproteinemie (tip IV și V — Fredrickson). La vîrstnici, datorită pragului renal ridicat, glicozuria apare doar la hiperglicemii importante. Este evidentă necesitatea controlului glicemiei, eventual prin autocontrol. Creșterea glicemiei fără glicozurie contribuie la creșterea osmolarității plasmei. Adăugarea unor *stress*-uri care cresc glicemia în condițiile unei filtrări glomerulare diminuate, la care se poate adăuga, și nu rareori, afectarea renală și retenția de sodiu, poate conduce fie la apariția comei hiperosmolare, fie la lipoliză și cetogeneză, situații care impun administrarea insulinei. În eventualitatea instalării comei hiperosmolare necetozice, hidratarea constituie urgența primordială a tratamentului. Cînd pacientul este în acidoză severă, ori cu producție de acid lactic crescută, este necesar să se administreze soluție izotonă sau hipotonă de bicarbonat de sodiu. La pacienții cu acidoză severă, dar cu normovolemie, se administrează soluție salină hipotonă (0,45%) uneori fiind nevoie de cantități mari, de 10—12 litri în 24 ore.

Administrarea insulinei trebuie făcută cu mare prudență; trebuie ținut seama că administrarea a numai 10 U. insulină intravenos poate avea uneori consecințe dramatice la diabeticii vîrstnici. Trebuie de asemenea evitat administrarea subcutanată de insulină diabeticilor deshidratați.

Hipoglicemiantele perorale erau cele mai folosite înainte de apariția concluziilor studiului UGDP. Datorită riscului crescut de deces pe care acest studiu l-a relevat (deși neconfirmat de alte studii), folosirea antidiabeticelor orale (și în special a tolbutamidei) la diabeticii vîrstnici s-a restrîns considerabil. Dacă bolnavul poate înțelege că administrarea sulfonilureicelor este legată de un oarecare risc, precum și faptul că frecvența controalelor clinice și biochimice crește, iar apariția oricăror perturbări noi cere consultarea de urgență a medicului, în cazuri bine selecționate se poate recurge la administrarea acestor substanțe. Se preferă totuși administrarea insulinei, cu toate riscurile cunoscute, dar dacă pacientul manifestă rezistență la terapia insulinică, cu măsurile de precauție discutate, se poate încerca administrarea sulfonilureicelor.

Una dintre situațiile în care administrarea insulinei la diabeticii vîrstnici devine necesară, chiar dacă pînă atunci erau compensați cu regim alimentar (sau cu regim alimentar și hipoglicemiante orale) este apariția unui *stress*. Acesta reduce secreția de insulină, stimulează secreția de glucagon prin intermediul catecolaminelor și accelerează mobilizarea glucozei și acizilor grași, producînd hiperglicemie și acidoză. Administrarea temporară a insulinei la acești bolnavi apare astfel necesară în tulburările acute cardiovasculare, în infecții, precum și în intervențiile chirurgicale.

Cît privește folosirea hipoglicemiantelor orale la diabeticii vîrstnici, unii diabetologi se opun formal folosirii tolbutamidei, prin prisma concluziilor studiului UGDP (11). Se preferă acetohexamida (Dymelor), tolazamida (Tolinase), și, în cazuri particulare, clorpropamida (Diabinese). Hipoglicemiile care pot apărea ca urmare a administrării acestor medicamente pot fi severe și afectează mai ales bolnavii cu suferințe hepatice ori renale sau pe aceia care consumă, ca sursă aproape exclusivă de hidrați de carbon, zahăr. Această acțiune este accelerată de administrarea simultană a unor medicamente care-și pot adăuga propria lor acțiune la precipitarea hipoglicemiilor.

Riscurile ori complicațiile terapiei orale a diabetului în general (și în mod special la vîrstnici) sînt, în afara hipoglicemiei, icterul colostatic, *rash*-ul, complicațiile hematologice, gușa (mergînd pînă la mixedem), tulburările gastrointestinale (anorexie, dureri abdominale, greață, vomă, diaree), sindrom de inducere anormală a ADH (clorpropamida), creștere posibilă a mortalității prin cauze cardiovasculare, efect antabuz.

Cît privește biguanidele, efectele lor toxice sînt de luat în seamă mai ales la vîrstnici: gust metalic, anorexie, grețuri, vărsături, dureri abdominale și diaree adesea severă. Datorită efectului Pasteur indus de fenformin, similar cu cel produs de efortul fizic, în afară de creșterea utilizării glucozei poate crește și producția de acid lactic care este, fără îndoială, cel mai periculos efect toxic al acestui medicament. La bolnavii cu risc de hipoxie (insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică, atingeri microvasculare) scăderea pH-ului ori scăderea *clearance*-ului medicamentului (în insuficiența renală) asociat creșterii producției de acid lactic (consum de alcool), riscul acidozei lactice și deci al mortalității este crescut, ceea ce contraindică practic folosirea fenforminei în tratamentul diabetului la vîrstnici cu excepția obezității unde poate fi folosită în doze mici și pe perioade scurte. Aceleași efecte nedorite apar și cu celelalte biguanide, deși de o intensitate mai redusă (metformin).

Elementele majore ale terapiei diabetului la vîrstnici sînt: pe de o parte, cooperarea cu pacientul și cu familia acestuia, iar pe de alta respectarea dietei. Ideal pentru această categorie de bolnavi este un diabet echilibrat fără să fie nevoie să se apeleze la administrarea de insulină ori de hipoglicemiante orale. Instruirea pacientului și a familiei asupra modului de tratament, a riscurilor medicației, a primelor semne de alarmă, pot preîntîmpina apariția unor accidente sau complicații care la vîrstnicii tratați pot fi adesea fatale.

* * *

Diabetul și hipertensiunea arterială. Hipertensiunea arterială și bolile cardiace (cardiopatia ischemică, insuficiența cardiacă, tulburările de ritm în primul rînd) sînt principalele cauze de deces atît pentru diabeticul insulinodependent cît și pentru cel non-insulinodependent. Unele complicații cardiovasculare, cum este stopul cardiac, sînt ireversibile la diabeticii vîrstnici.

În ceea ce privește *infecțiile*, diabeticii au o anumită sensibilitate la acestea, cu atît mai mare cu cît vîrsta este mai înaintată (17). Statistici din 1925 arătau că 22% dintre diabetici mureau ca urmare a unor infecții, iar 6% mureau de tuberculoză. În 1960, 6% din decese erau consecința unor infecții și numai 1% consecința tuberculozei. Coma diabetică asociată cu infecții este cel mai adesea fatală la vîrstnici. La acești bolnavi, este însă destul de greu de diferențiat coma diabetică acidotică de șocul septic: hiperventilația, hipotensiunea, colapsul periferic, oliguria, tulburările de conștiență și scăderea bicarbonaților din ser sînt elemente comune celor două stări. Se pare că unii factori serici (complementul și anticorpii) se produc în mod normal la diabetici, dar imunitatea mediată celular este ușor deficitară la bolnavii cu diabet decompensat (18). Activitatea neutrofilelor este de asemenea deficitară la diabeticii vîrstnici, chemotaxia și liza intracelulară a bacteriilor sînt diminuate, unii cercetători afirmînd că o glicemie care depășește 250 mg% este un factor care prin el însuși deprimă activitatea fagocitară a granulocitelor, activitate care crește odată cu administrarea insulinei. Unele boli microbiene sînt mai frecvente la diabetici: mucormicozele, otita externă malignă, șocul septic cu germeni gramnegativi, dar și cu grampozitivi, infecțiile genito-urinare și gastrointestinale; vulvovaginitele cu *Candida* se descriu mai frecvent la bolnavele diabetice în vîrstă, ca și infecțiile urinare și ulcerele infectate ale picioarelor. Tratamentul antibiotic se impune cu necesitate. Infecțiile cu anaerobi, cu gravitate maximă la diabeticii vîrstnici, sînt cauză relativ frecventă de deces.

BIBLIOGRAFIE — Particularități ale diabetului zaharat la vîrstnici

1. **Shagan B. P.** — Diabetes in the elderly patient, Med. Clin. North. Am., 1976, 60, 1 191—2 008.
2. **Williams T. F.** — Diabetes mellitus. Clin. Endocrinol. Metab., 1981, 10, 179—193.
3. **Maneatis T., Condie R., Reaven G.** — Effect of age on plasma glucose and insulin responses to a test mixed meal, J. Am. Geriat. Soc., 1982, 30, 178—182.
4. **Rosenthal M., Doberne L., Greenfield M., Wildstrom A., Reaven G. M.** — Effect of age on glucose tolerance, insulin secretion and in vitro insulin action, J. Am. Geriat. Soc., 1982, 30, 562—567.

5. **Kalant N., Leibovici D., Leibovici T., Fukushima N.** — Effect of age on glucose utilisation and responsiveness to insulin in forearm muscle, J. Am. Geriat. Soc., 1980, 28, 304—307.

6. **Maugeri D., Mariani L., Santagati M.** — Le modificazioni insulinemiche al carico orale ripetati de glucosio nel diabete senile insulino-independiente, Giorn. Geront., 1981, 38, 929—943.

7. **De Nicola P., Casale G.** — Dinamica dela secretione insulinica nell'anziano: „high responders" e „low responders" doppo carico di glucosio, G. di Geront., 1982, 30, 5, 283—284.

8. **Reaven E., Gold G., Reaven G.** — Effect of age on leucine-induced insulin secretion by the beta-cells, J. Geront., 1980, 35, 324—328.

9. **Reaven G., Reaven E.** — Effects of age on various aspects of glucose and insulin metabolism, Mol. Cell. Biochem., 1980, 31—37.

10. **Kohn R. R., Cerami A., Monnie R. V. M.** — Collagen aging in vitro by non enzymatic glycosilation and browning., Diabetes, 1984, 33, 57—59.

11. University Group Diabetes Program — Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VIII. Evaluation of insulin therapy, Diabetes, 1982 (suppl.), 5, 1—77.

12. **Rifkin H., Ross H.** — Control of diabetes and long-term complications, în: „Diabetes mellitus", vol. 5, Rifkin H., Raskin P. (sub red.), Bowie. Md. R. Y. Brady, Co., 1981.

13. **Podolski S., L'Esperance F. A. Jr.** — Diabetic retinopathy: up date on therapeutic advances, Geriatrics, 1980, 35, 67—73.

14. **L'Esperance F. A. Jr.** — Diabetic retinopathy. Med. Clin. North. Amer., 1978, 62, 767.

15. **Liang J. C., Goldberg M. F.** — Treatment of diabetic retinopathy, Diabetes, 1980, 29, 841—851.

16. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, Buc., 1977.

17. **Smith I. M.** — Common infections in the elderly diabetic, Geriatrics, 1980, 35, 55—58.

18. **Ploufee J. R., Silon J. Jr., Fekety R. și colab.** — Cell mediated immunity in diabetes mellitus, Infect. immun., 1978, 21, 425.

COMPLICAȚIILE ACUTE ALE DIABETULUI ZAHARAT

CETOACIDOZELE DIABETICE

Cetoacidozele diabetice sînt stări de acidoză metabolică indusă prin creșterea producției de corpi cetonici (acidul acetoacetic și acidul beta-hidroxibutiric) și acumularea lor în sînge.

Ele își au originea în tulburările profunde ale metabolismului intermediar, determinate de o carență relativă ori absolută de insulină.

Patogenie. Ceea ce caracterizează inițierea și menținerea producției de corpi cetonici este accelerarea lipolizei periferice cu eliberarea în circulație a unei cantități mari de acizi grași liberi (AGL), care sînt captați de ficat unde constituie suportul formării de corpi cetonici.

Lipoliza periferică este determinată de carența relativă ori absolută de insulină, concomitentă cu creșterea nivelului circulant al hormonilor de contrareglare. Se știe că lipaza „hormono-sensibilă" (care produce scindarea trigliceridelor în AGL și glicerol) este inhibată de insulină și activată de hormonii de contrareglare.

Pentru ca sinteza corpilor cetonici să se desfășoare la cotele maximale întîlnite în cetoacidoza diabetică, nu este însă suficientă numai creșterea afluxului de AGL la ficat. Pe lîngă aceasta este necesară și o modificare esențială a metabolismului hepatic. Experimente efectuate atît *in vivo*, cît și *in vitro* au demonstrat că în controlul metabolismului hepatic al acizilor grași unitatea operantă este reprezentată de raportul între concentrația insulinei și a glucagonului (1). Determinant pentru orientarea metabolismului hepatic al AGL spre cetogeneză este scăderea nivelului insulinei și creșterea nivelului glucagonului. Ceilalți hormoni de contrareglare au un rol modulator.

În mod normal, AGL ajunși la nivelul hepatocitului sînt în parte esterificați în citoplasmă, iar în parte sînt oxidați în mitocondrii cu eliberare importantă de energie.

La subiectul normal, între cele două procese există un echilibru dictat de starea balanței energetice (care la rîndul ei este influențată de aportul alimentar și de nivelul sanguin al insulinei și hormonilor de contrareglare).

În cetoacidoză, esterificarea AGL în citoplasmă este inhibată, iar pătrunderea lor în mitocondrie și, implicit, beta-oxidarea sînt activate. Echilibrul între esterificare și oxidare este rupt, datorită modificării concentrației unor substanțe cu rol critic în acest echilibru (2; 3): acilcarnitintransferaza, a cărei concentrație crește și malonil-CoA, al cărei nivel scade.

Pentru a fi oxidați, acizii grași sînt mai întîi activați prin cuplarea cu coenzima A. Rezultă tiolesteri ai coenzimei A (Acil-CoA):

$$CH_3—(CH_2)_{14}—COOH+CoASH+ATP=$$

$$CH_3—(CH_2)_{14}—CO—S—CoA+AMP+PP_1$$

(acil—CoA)

Etapele ulterioare se desfășoară în mitocondrie. Membrana mitocondrială este impermeabilă pentru acil—CoA, care poate pătrunde în mitocondrie numai prin intermediul sistemului transportor al carnitinei cu care formează derivați acilcarnitină ce pot traversa membrana mitocondrială internă (fig. III B.29).

În virtutea rolului său de cărăuș al acizilor grași la locul beta-oxidării, sistemul carnitintransferazei are un rol determinant în cetogeneză.

Una din modificările esențiale ale metabolismului ficatului „cetogen“ este indusă tocmai de creșterea concentrației și activității acilcarnitintransferazei. Carnitina este elementul cel mai important în acest sistem.

În cetoacidoze, nivelul circulant al carnitinei libere este scăzut și crește cel al acilcarnitinei, modificare indusă de creșterea nivelului sanguin al glucagonului și scăderea nivelului insulinei.

Nivelul de acilare al carnitinei este dependent de aportul de carnitină tisulară; mobilizarea carnitinei din țesuturi crește în stările de catabolism proteic ce caracterizează diabetul zaharat dezechilibrat.

Totuși, inhibiția acilcarnitintransferazei prin D-octanoil-carnitină (inhibitor competitiv) în cetoacidozele experimentale produce o scădere pronunțată a cetogenezei, dar nu o inhibă total.

Pe de altă parte, studiile experimentale demonstrează că accelerarea beta-oxidării hepatice a acizilor grași cu cetogeneză importantă este caracterizată de o asociație invariabilă prezentă la nivelul ficatului (3): creșterea acilcarnitinei și depleția glicogenului hepatic.

Stările în care se produce o creștere a nivelului hepatic al carnitinei fără o scădere concomitentă a glicogenului hepatic nu se însoțesc de cetogeneză. De altfel, studii mai vechi au demonstrat că aportul de glucide contribuie la împiedicarea oxidării acizilor grași.

În 1954, Chaicoff formula principiul cruțării de către carbohidrați a oxidării hepatice a acizilor grași. Nu se știe însă prin ce mecanism se exercită acest efect.

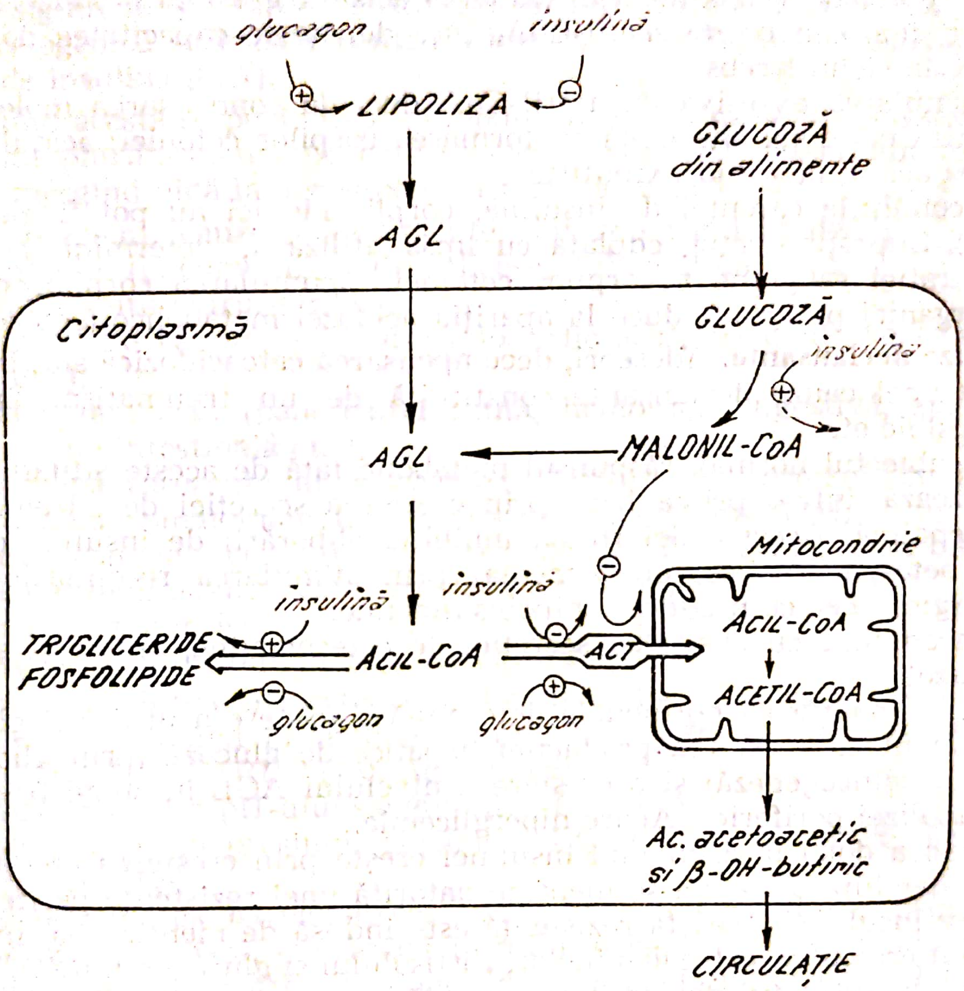

glucagon
insulină
⊕
LIPOLIZA
⊖
GLUCOZĂ din alimente
AGL
Citoplasmă
GLUCOZĂ
insulină
⊕
AGL
MALONIL-CoA
Mitocondrie
⊖
insulină
insulină
TRIGLICERIDE
FOSFOLIPIDE
⊕
⊖
ACIL-CoA
⊖
ACT
ACIL-CoA
ACETIL-CoA
⊕
glucagon
glucagon
Ac. acetoacetic și β-OH-butiric
CIRCULAȚIE

Fig. III B.29 — Reglarea hormonală a cetogenezei în hepatocit: ACT=acilcarnitintransferaza; AGL=acizi grași liberi; ⊕ =acțiune stimulatorie. ⊖ =acțiune inhibitorie.

Studiile recente ale lui McGarry și colab. lasă să se întrevadă că acest efect este exercitat prin intermediul malonil-CoA, produs intermediar în procesul sintezei acizilor grași din glucoză (3).

În cazul aportului alimentar de glucide și în condițiile existenței unei secreții normale de insulină, atomii de carbon proveniți din glucoză sînt angajați rapid pe calea sintezei acizilor grași. Aceasta duce la creșterea nivelului malonil-CoA, care inhibă acilcarnitintransferaza (vezi fig. III B.29).

Acest proces asigură, în condițiile aportului glucidelor alimentare (și în condițiile secreției normale a insulinei) orientarea preferențială spre sinteza acizilor grași și a trigliceridelor în ficat.

În stările cetozice, glicogenul hepatic este depleționat, conversia glucozei în acizi grași este practic abolită și nivelul malonil-CoA este foarte scăzut, ceea ce permite creșterea nestînjenită a activității acilcarnitintransferazei.

La aceasta se asociază creșterea nivelului hepatic al carnitinei și activarea sistemului carnitintransferazei prin scăderea concentrației insulinei și creșterea concentrației glucagonului. Ficatul atinge astfel capacitatea funcțională maximală în oxidarea acizilor grași cu producerea unei cantități foarte mari de acetil-CoA, care depășește capacitatea de metabolizare în ciclul Krebs.

Acumularea excesivă de acetil-CoA duce la condensarea moleculelor de acetil-CoA două cîte două cu formarea corpilor cetonici: acidul acetoacetic și acidul beta-hidroxibutiric.

În condițiile carenței de insulină, corpii cetonici nu pot fi metabolizați (4). Supraproducția, cuplată cu lipsa utilizării, determină creșterea concentrației sanguine a corpilor cetonici. Acumularea corpilor cetonici acizi organici puternici, duce la apariția acidozei metabolice (cetoacidoza).

Cauze declanșante. Adeseori, decompensarea cetoacidozică survine consecutiv unei cauze declanșante constituită de un traumatism, infecție, *stress* psihic etc.

La subiectul normal, răspunsul metabolic față de aceste situații se caracterizează, într-o primă fază, prin creșterea secreției de adrenalină și noradrenalină. Aceasta determină inhibiția eliberării de insulină din celulele beta-pancreatice, efect mediat prin stimularea receptorilor alfa-adrenergici, ceea ce produce o hipoinsulinemie.

Concomitent cu creșterea secreției de catecolamine, crește și secreția de cortisol.

Aceste modificări hormonale determină o scădere a utilizării glucozei, concomitent cu creșterea producției hepatice de glucoză (prin glicogenoliză și neoglucogeneză) și o creștere a nivelului AGL în sînge prin creșterea lipolizei periferice. Apare hiperglicemia.

Într-o a doua fază, nivelul insulinei crește prin creșterea secreției insulare, dar hiperglicemia se menține datorită unei rezistențe periferice la acțiunea insulinei. Această rezistență este indusă de menținerea nivelului circulant crescut al catecolaminelor, cortisolului și glucagonului (5).

Dacă la subiectul normal, care posedă o secreție de insulină adecvată la necesitățile momentului, este posibilă, în cadrul reacției la agresiune, apariția hiperglicemiei, la diabeticul în carență relativă ori absolută de insulină, situația se agravează deoarece la creșterea marcată a glicemiei se adaugă și apariția cetoacidozei.

Deficiența insulinică, prin ea însăși, nu este suficientă însă pentru a declanșa cetoacidoza (6).

Încă din 1937, C. Lang a reușit să demonstreze că, la pisica cu diabet indus prin pancreatectomie, cetoacidoza nu se producea dacă se asocia hipofizectomia sau suprarenalectomia.

Mai tîrziu, Scow și colab. demonstrează același lucru la șobolanii pancreatectomizați cu hipofizectomie și/sau suprarenalectomie. În plus, ei arată că dacă acestor animale li se administrau glucocorticoizi, ele mureau în cetoacidoză într-un interval de 24 de ore; se demonstra astfel rolul cetogen al unui hormon de contrareglare insulinică: cortisolul (7).

În 1975, Gerich și colaboratorii (8) au raportat împiedicarea cetoacidozei la bolnavii cu diabet zaharat insulinodependent la care s-a întrerupt administrarea insulinei prin administrarea somatostatinei (care blochează secreția endogenă de STH, glucagon și insulină).

Cetoacidoza diabetică se asociază invariabil cu creșterea nivelului seric al hormonilor de contrareglare: STH, catecolamine, cortisol, glucagon.

S-a putut demonstra pentru fiecare hormon de contrareglare al cărui nivel sanguin crește la concentrațiile întîlnite în coma diabetică o activitate cetogenică suficientă pentru a induce cetoacidoza în condițiile unui deficit de insulină (6; 7).

În felul acesta se poate explica modul în care cauzele declanșante, prin răspunsul plurihormonal pe care-l evocă, realizează dezechilibrarea diabetului mergînd pînă la decompensarea cetoacidozică.

Mai frecvent, cauzele declanșante sînt reprezentate de:

— infecții (pneumonii acute, abcese, tuberculoză etc.);

— intervenții chirurgicale;

— accidente vasculare (infarct miocardic acut, accidente vasculare cerebrale etc.);

— abdomen acut (pancreatită acută, hemoragie digestivă, apendicită acută, ocluzie intestinală etc.);

— sarcină (prezența unor niveluri crescute de hormoni cu acțiune antiinsulinică: somatomamotropina placentară, cortisol, STH);

— medicamente cu acțiune hiperglicemiantă (tiazide, beta-blocante, corticoizi, difenilhidantoină, clorpromazină, diazoxid);

— emoții puternice, traume psihice;

— oprirea alimentației (crește cetogeneza).

Stadiile evolutive ale cetoacidozelor diabetice. Cetoacidozele diabetice sînt clasificate stadial în funcție de unii parametri biologici determinați prin investigația ASTRUP (18). Aceasta cuprinde:

— determinarea pH-ului sanguin (n=7,35—7,45);

— determinarea presiunii parțiale a CO_2 (pCO_2) dizolvat în sînge (n=40±2 mmHg);

— determinarea bazelor-exces (BE). Acestea se definesc prin cantitatea de acid sau bază, exprimată în mEq, necesară pentru readucerea la pH-ul de 7,40 a unui litru de sînge. În cazul acidozei, valoarea lor se exprimă printr-un număr negativ, în cazul alcalozei printr-un număr pozitiv (n=±2 mEq/l);

— rezerva alcalină (TCO_2) reprezintă cantitatea totală de bicarbonați din plasmă (la care se adaugă și CO_2 dizolvat în plasmă; n=24—27 mEq/l).

Pe lîngă acești parametri, investigația ASTRUP mai cuprinde și determinarea pH-ului standard, a bazelor tampon normale, a bicarbonatului standard, care însă nu sînt indispensabile pentru diagnostic și tratament.

În raport cu amploarea perturbărilor biologice determinate prin investigația ASTRUP, se disting patru stadii evolutive (9; 18).

1. Cetoacidoza incipientă:

— pH normal

— baze exces: —2 pînă la —5

— rezerva alcalină: 21—24 mEq/l

2. Cetoacidoza moderată:
— pH: 7,31—7,35
— baze exces: —5 pînă la —10
— rezerva alcalină: 16—20 mEq/l
3. Cetoacidoza avansată (precoma diabetică):
— pH: 7,30—7,21
— baze exces: —10 pînă la —15
— rezerva alcalină: 11—15 mEq/l
4. Cetoacidoza severă (coma diabetică):
— pH: 7,20 sau mai mic
— baze exces: peste —15
— rezerva alcalină: 10 mEq/l sau mai puțin.

Acești parametri se referă numai la intensitatea acidozei metabolice. fără a da relații asupra mecanismului de producere.

Pentru a putea afirma că acidoza metabolică la un diabetic este o cetoacidoză, trebuie dovedită geneza ei prin supraproducția de corpi cetonici (nu toate acidozele metabolice la diabetici sînt cetoacidoze). Aceasta este ușor de realizat prin determinarea corpilor cetonici urinari.

COMA DIABETICĂ CETOACIDOZICĂ

Este complicația acută cea mai gravă a diabetului zaharat și înainte de „era insulinei“ reprezenta cauza principală de deces la diabetici.

De obicei, apare la bolnavii cu diabet zaharat insulinodependent, dar poate surveni și la bolnavi tratați anterior cu medicație orală sau numai cu dietă (în 15% din cazuri) (9).

Uneori reprezintă modalitatea de manifestare a unui diabet zaharat ignorat (coma inaugurală).

Fiziopatologie. Din punct de vedere biologic, coma diabetică cetoacidozică se caracterizează prin:
— hiperglicemie;
— acidoză metabolică;
— tulburări hidroelectrolitice;
— tulburări ale metabolismului lipidic și protidic.

— *Hiperglicemia* este constantă. De obicei, depășește 400 mg%; sînt cazuri cînd atinge valori de 1 000—1 200 mg% sau chiar mai mari.

Ea este în principal rezultatul creșterii producției endogene de glucoză prin neoglucogeneză, care se face mai ales pe seama aminoacizilor derivați din proteinele tisulare (hipercatabolism proteic). Rezultă o „topire“ a rezervelor proteice cu dezvoltarea unui bilanț azotat negativ.

În coma diabetică cetoacidozică, rata producției hepatice postprandiale de glucoză (prin neoglucogeneză) este de aproximativ trei ori mai mare decît la subiectul normal.

În stadiul terminal al comei diabetice, cînd apare o steatoză hepatică masivă și o suferință majoră a hepatocitului, gluconeogeneza se prăbușește și asistăm la scăderea glicemiei.

Hiperglicemia antrenează o puternică diureză osmotică. Aceasta se datorește faptului că glucoza filtrată liber prin glomerulii renali depășește capacitatea de reabsorbție a tubilor proximali, care este de 350 mg glucoză pe minut (transportul tubular maxim pentru glucoză=TMG).

Cantitatea de glucoză filtrată care depășește TMG este eliminată în urina finală împreună cu o cantitate importantă de apă și săruri minerale (Na, Cl, K, P, Mg).

Prin diureza osmotică se pierde apă în exces față de electroliți și se ajunge la deshidratare extracelulară cu creșterea osmolarității lichidului extracelular. Datorită grețurilor și vărsăturilor, pierderile hidroelectrolitice nu pot fi compensate prin ingestie.

Deshidratarea extracelulară și hiperosmolaritatea lichidului extracelular antrenează prin jocul forțelor osmotice trecerea apei din sectorul intracelular în cel extracelular, fără a putea însă corecta hiperosmolaritatea și deshidratarea acestuia, datorită menținerii hiperglicemiei și diurezei osmotice.

Se produce astfel o deshidratare severă a tuturor sectoarelor organismului. Singurul organ care își menține volumul împotriva mediului extracelular hiperosmolar este creierul. Aceasta se datorește unei particularități unice acestuia, de a sintetiza substanțe osmotice active, a căror compoziție chimică este incomplet cunoscută, denumite „osmoli idiogeni“ (11). Prezența osmolilor idiogeni menține osmolaritatea în sectorul intracelular cerebral la un nivel egal cu cea a mediului extracelular hiperton și, prin urmare, apa nu va trece din sectorul celular cerebral în sectorul extracelular, neexistînd un gradient osmotic.

Deshidratarea globală și creșterea osmolarității extracelulare excită centrii hipotalamici cu declanșarea senzației de sete intensă și creșterea secreției de hormon antidiuretic (14).

Hipovolemia și scăderea fluxului plasmatic renal duc la instalarea unei insuficiențe renale funcționale care, alături de hipercatabolismul proteic, determină creșterea ureei sanguine. Creșterea ureei sanguine nu depășește 160 mg% decît în cazul asocierii unei insuficiențe renale anterioare (9).

Pe de altă parte, deshidratarea celulară importantă contribuie major la realizarea rezistenței la acțiunea insulinei (12).

— *Acidoza metabolică*. Supraproducția de acetil-CoA, consecință a catabolismului exagerat al lipidelor în lipsa insulinei, produce la nivelul celulei hepatice creșterea masivă a elaborării de corpi cetonici, cu creșterea nivelului lor plasmatic.

La subiectul normal, corpii cetonici ating o concentrație plasmatică de 0,5 mEql; în coma diabetică pot depăși 30 mEq/l.

Acidul acetoacetic și acidul beta-hidroxibutiric sînt acizi puternici (sînt aproape complet ionizați la pH-ul sanguin normal). Creșterea concentrației lor plasmatice face să crească concentrația ionilor de hidrogen și aceasta determină scăderea pH-ului sanguin (acidoza). Reprezentată grafic, relația pH-ului cu concentrația ionilor de hidrogen se înscrie pe o curbă hiperbolică: cu cît pH-ul este mai acid, la fiecare scădere succesivă cu 0,1 unități a pH-ului corespunde o creștere tot mai mare a concentrației ionilor de hidrogen (fig. III B.30).

Concentrația ionilor de hidrogen corespunzătoare unui anumit pH se poate afla folosind următoarele calcule (13):

— pentru fiecare 0,1 unități pH crescute peste pH-ul normal de 7,40, se înmulțește concentrația ionilor de hidrogen care corespunde pH-ului de 7,40 (40 nanomoli/l) cu 0,8. Exemplu: la pH 7,60 corespunde o concentrație a ionilor de hidrogen egală cu 40×0,8×0,8=25,6 nanomoli/l;

— pentru fiecare 0,1 unități pH coborîte sub pH-ul normal se înmulțește 40 cu 1,25. Exemplu: la pH 7,20 corespunde o concentrație a ionilor de hidrogen egală cu 40×1,25=62,5 nanomoli/l.

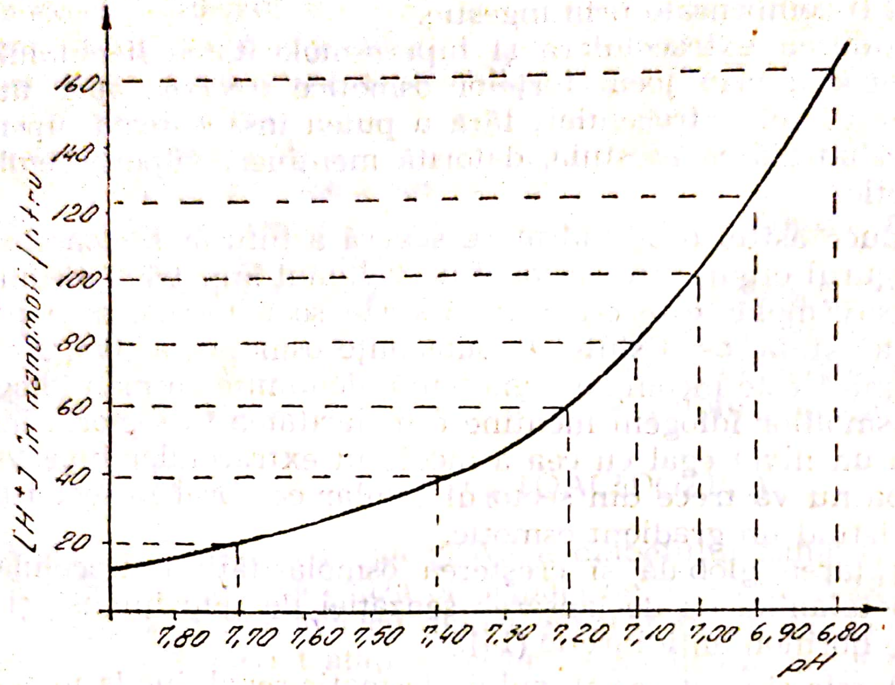


Fig. III B.30 — Relația între pH și concentrația ionilor de hidrogen.

Pentru combaterea acidozei, organismul are la dispoziție mai multe sisteme tampon, intra- și extracelulare. Cel mai important sistem tampon extracelular este sistemul CO_2/HCO_3^-.

Raportul acestui sistem tampon cu pH-ul poate fi exprimat prin următoarea ecuație:

$$[H+]=24\frac{pCO_2}{[HCO_3^-]}$$

Din această ecuație reiese că menținerea unei concentrații normale a ionilor de hidrogen se poate realiza prin păstrarea unui raport constant între pCO_2 și HCO_3^- (13).

Dacă pCO_2 în mod normal este de 40 mmHg, iar HCO_3^- este de 24 mEq/l, și folosim aceste valori în ecuație, atunci $H^+=40$ (nanomoli/l) ceea ce corespunde la pH-ul normal de 7,4.

În cazul în care are loc o invazie acidă și în procesul tamponării acesteia HCO_3^- scade la 12 mEq/l, pentru menținerea raportului constant, pCO_2 ar trebui să scadă la 20 mmHg. Aceasta ar menține la normal H^+ și implicit pH-ul.

Cele două componente ale sistemului tampon pot fi reglate independent: pCO_2 prin mecanisme respiratorii, HCO_3^- prin mecanisme renale. Primele intră rapid în funcțiune (minute, ore). Ultimele încep să acționeze tardiv (ore, zile).

În condițiile acidozei metabolice, concentrația crescută a ionilor de hidrogen stimulează centrii respiratori, crește ventilația pulmonară și scade pCO_2 în sînge. În cazul în care nu se asociază o dereglare a ventilației pulmonare, pCO_2 scade cu 1,2 mmHg pentru fiecare mEq/l HCO_3^- „consumat“ în tamponarea ionilor de hidrogen (13). În acest mod se accelerează mecanismul de compensare respiratorie al acidozei metabolice. În coma diabetică, hiperventilația pulmonară îmbracă aspectul respirației „Küssmaul (inspirație profundă, urmată de o scurtă pauză în inspir forțat și un expir scurt căruia îi survine o nouă pauză). În timp, dacă nu se intervine, datorită marasmului metabolic, travaliul muscular nu poate fi menținut, centrii respiratori cedează datorită acidozei accentuate, ventilația pulmonară scade și se ajunge la acumularea CO_2, care agravează acidoza metabolică prin supraadăugarea acidozei gazoase.

Pe de altă parte, hiperventilația pulmonară antrenează pierderi de apă la nivelul plămînilor, estimate la 3 ml/kilocorp și pe oră, care accentuează deshidratarea și tendința la creșterea osmolarității plasmatice.

Printre altele, acidoza metabolică determină creșterea rezistenței la acțiunea insulinei, scade responsivitatea vaselor la acțiunea agenților presori și exercită un efect inotrop negativ asupra cordului (15; 16).

Compensarea renală a acidozei vizează reabsorbția în totalitate a bicarbonaților filtrați și secreția ionilor de hidrogen în urină, prin cele trei mecanisme cunoscute (9):

— reabsorbția bicarbonaților;

— excreția de acizi slabi (aciditatea titrabilă), constituiți majoritar din fosfați monosodici (NaH_2PO_4);

— eliminarea sărurilor de amoniu.

— *Tulburările hidroelectrolitice.* S-a menționat deshidratarea masivă globală produsă prin pierderi renale (diureza osmotică prin hiperglicemie) și extrarenale (vărsături, respirație Küssmaul etc.). La aceasta se adaugă tulburări profunde ale homeostaziei electroliților plasmatici, datorită dereglării metabolismului celular cu consecințe multiple:

— alterarea permeabilității de membrană;
— insuficiența pompei celulare de sodiu-potasiu;
— acidoza metabolică;
— hiperglicemia;
— hipercatabolism protidic și lipidic;
— pierderi minerale masive, în special Na, K, dar și de Ca, Mg, P.

Alterarea permeabilității de membrană se datorează unei depolarizări rapide a membranei celulare, urmată de o repolarizare lentă și întîrziată.

Din cauza prăbușirii metabolismului energetic, pompa de sodiu-potasiu devine ineficientă. Se produce o scurgere a potasiului din celulă în mediul extracelular și crește intrarea sodiului în celulă (pentru 3 K^+ ce părăsesc celula intră 2 Na^+). Concomitent, acidoza metabolică determină pătrunderea ionilor H^+ în celulă, unde sînt neutralizați de sistemele tampon intracelulare (circa 60% din invazia acidă tamponată se face la nivelul sistemelor tampon intracelulare).

Surplusul de ioni H^+ creează o electropozitivitate a interiorului celulei; pentru menținerea electroneutralității vor părăsi, în schimb, celula alți ioni pozitivi — ionii K^+. S-a apreciat că pentru fiecare 0,1 unități pH scăzut corespunde o creștere a K extracelular de 0,6 mEq/l (13).

Pe de altă parte hiperglicemia, împreună cu creşterea AGL în plasmă, produce o „diluţie a sodiului" a cărei concentraţie devine aparent scăzută în plasmă.

Pentru fiecare 62 mg% creştere a glucozei plasmatice peste normal, natriemia apare scăzută cu 1 mEq/l (9).

De ex., la o glicemie de 720 mg% ne aşteptăm ca natriemia să fie în jur de 130 mEq/l.

Clasic, tabloul biologic al comei diabetice prezintă înainte de instituirea tratamentului, valori scăzute ale natriemiei şi crescute ale kaliemiei, în ciuda unei deperdiţii masive de potasiu celular. Aceasta devine evidentă pe parcursul tratamentului, cînd potasiul reintră în celulă şi nivelul său plasmatic începe să scadă. Situaţia în care coma diabetică prezintă „valori normale" ale potasiului (în jur de 4 mEq/l) sau scăzute înainte de instituirea tratamentului, semnifică o deperdiţie masivă de potasiu şi administrarea acestuia trebuie făcută de la începutul tratamentului dacă vrem să evităm accidente cu potenţial letal prin hipokaliemie.

Valori scăzute iniţial ale kaliemiei exprimă de obicei sau o administrare anterioară de insulină sau pierderi masive de potasiu prin diaree ori pe cale renală în condiţiile unei tubulopatii asociate (18).

Cu toate că de cele mai multe ori valoarea natriemiei este scăzută înainte de tratament, uneori natriemia poate avea valori normale sau crescute. În funcţie de valoarea natriemiei trebuie făcută selecţia soluţiilor de rehidratare în scopul menţinerii unei valori normale a osmolarităţii plasmei (N=310—320 mOsm/l).

Tablou clinic. Debutul comei poate fi insidios, progresiv, sau brusc. Anamneza detectează adesea o perioadă prodromală de cîteva zile sau săptămîni în care bolnavul prezintă sete intensă, poliurie, astenie progresivă, scădere ponderală şi simptome digestive: anorexie, greaţă, vărsături, diaree sau constipaţie, dureri abdominale, uneori violente.

De multe ori, simptomatologia se instalează în urma unei infecţii intercurente, traumatisme, *stress* psihic, act chirurgical. Cînd diabetul este cunoscut anterior, anamneza poate descoperi în unele cazuri abateri de la dietă, întreruperea alimentaţiei sau a tratamentului cu insulină.

La prima vedere, bolnavul apare obnubilat, apatic cu aspect flasc, hipoton; se deplasează cu dificultate, sprijinit sau este incapabil de a se menţine pe picioare.

Tegumentele sînt uscate, reci, palide. Faciesul este încercănat, cu globii oculari înfundaţi, nasul subţiat, buzele uscate şi limba cu aspect „prăjit". Acest aspect pseudocadaveric contrastează cu respiraţia amplă, zgomotoasă (respiraţia Küssmaul) care exală un puternic miros de acetonă.

Semne neuromusculare. Coma diabetică este o comă vigilă iniţial, dar netratată evoluează ulterior în comă profundă. Este prezentă o stare de obnubilare, torpoare întretăiată de perioade de agitaţie.

În caz de pierdere a conştiinţei, trebuie căutate şi alte cauze: accident vascular cerebral, encefalită, intoxicaţie acută ş.a.

În coma diabetică necomplicată, lipsesc semnele neurologice în focar. Reflexele osteotendinoase sînt abolite; reflexul corneean şi de deglutiţie sînt păstrate iniţial, dar dispar în condiţiile unei come profunde. Pupila iniţial miotică devine midriatică în stadiul de comă depăşită. Alterările sistemului nervos în coma diabetică se explică, pe de o parte, prin acidoza metabolică care afectează puternic metabolismul celulei cerebrale prin scăderea consumului de oxigen și al glucozei.

În mod normal, creierul consumă 3,3 ml oxigen și 60 mg glucoză la 100 g țesut cerebral pe minut. În coma diabetică, consumul oxigenului scade la 1,8 ml, iar al glucozei sub 40 mg. Pe de altă parte, gradul de depresie al sistemului nervos corelează cu hiperosmolaritatea plasmatică.

Semnele de deshidratare. Pliul cutanat persistent, uscăciunea mucoaselor indică deshidratarea celulară. Ochii se excavează. În stadiul terminal, globii oculari devin moi și depresibili dînd senzația la palpare a unei „mingi de ping-pong sparte“ (semnul Krause); acest semn apare *antemortem.*

Temperatura cutanată este scăzută, de obicei nu crește peste 36°C chiar în prezența unei infecții severe.

Coma diabetică cu febră sugerează o stare septicemică. În cursul tratamentului, pe măsură ce dezechilibrele sînt corectate, temperatura începe să crească dacă este asociată o infecție.

Semnele respiratorii. Respirația este amplă și zgomotoasă, de obicei fără o frecvență mare a respirațiilor (respirația Küssmaul). Aceasta apare în stările caracterizate prin acidoză metabolică și reprezintă mecanismul de compensare respiratorie al acidozei. În coma diabetică, respirația bolnavului exală un puternic miros de acetonă, care fiind volatilă se elimină prin plămîni.

Respirația Küssmaul susține oxigenarea tisulară precară datorită deshidratării și hipovolemiei. Pe de altă parte însă accentuează deshidratarea deoarece, pe această cale, se pierd 3 ml/kgcorp/oră de apă.

Respirația Küssmaul apare cînd pH-ul scade sub 7,20 și poate să dispară cînd acidoza este extrem de severă, la un pH sub 6,90, care inhibă centrii respiratori (18). Respirația Küssmaul este atît de caracteristică încît absența ei pune la îndoială diagnosticul de comă diabetică cetoacidozică (9). Respirația nu este însă patognomonică pentru diabet, ea putînd fi întîlnită și în uremie sau în ictus.

Semnele digestive. Bolnavul acuză sete intensă, pirozis și dureri abdominale localizate mai frecvent în epigastru, hipocondrul și fosa iliacă dreaptă, uneori atît de violente încît pot mima un abdomen acut chirurgical. Vărsăturile frecvente, inițial alimentare, apoi lichidiene bilioase accentuează deshidratarea. Adesea lichidul eliminat prin vărsătură are aspect de „zaț de cafea“.

Abdomenul este meteorizat, sensibil, fără a prezenta contractură sau apărare musculară. Tranzitul intestinal este cel mai adesea oprit.

Această simptomatologie se datorează kalipeniei celulare, care determină o hipotonie marcată la nivelul fibrelor musculare netede din tubul digestiv, realizînd un veritabil ileus paralitic. Staza gastrică și eliminarea produșilor acizi la nivelul mucoaselor digestive produc iritație locală cu hemoragii mici „în pînză“. Intoleranța digestivă datorată în principal parezei gastrointestinale fac practic imposibilă rehidratarea *per os.*

Semnele cardiovasculare. Tensiunea arterială se menține la valori apropiate de normal datorită efectului osmotic pe care-l realizează hiperglicemia, hipersecreția de cortisol, catecolamine, aldosteron și hormon antidiuretic. Tahicardia (120—150) contribuie la menținerea unui debit cardiac eficace, cu toată hipovolemia și diminuarea performanței miocardice. Tardiv, dacă terapia nu se instituie în timp util, deshidrarea progresivă antrenează prăbușirea volemiei sub limitele mecanismelor de compensare. Tegumentele devin livide cu aspect marmorat și se instalează colapsul vascular. El poate domina tabloul clinic în 30% din cazuri (9).

Semnele biologice. Glicemia este totdeauna crescută, de obicei depășind 400 mg%. Glicozuria este importantă. În urină, reacția pentru corpii cetonici este intens pozitivă.

Piruvicemia (n=0—0,11 mEq/l) și lactacidemia (n=0,6—1,8 mEq/l) cresc, dar nu depășesc de obicei valori de 2 mEq/l și respectiv 10 mEq/l, astfel că se păstrează în genere raportul normal acid lactic/acid piruvic de 10/1. Lipidele totale cresc depășind 1 000 mg%; uneori, sînt atinse valori de 4 000—6 000 mg%. Sînt cazuri în care hiperlipemia poate fi așa de mare încît 20% din volumul plasmatic este ocupat de lipide.

pH-ul sanguin (n=7,35—7,45) scade sub 7,20. pCO_2 (n=40 mmHg) scade în raport cu scăderea rezervei alcaline, de obicei cu 1,2 mmHg pentru fiecare 1 mEq/l scăzut de HCO_3^- din rezerva alcalină (13).

Rezerva alcalină (n=24—27 mEq/l) scade sub 10 mEq/l. Leucocitoze de 20 000—40 000 leucocite/ml cu neutrofilie, eozinopenie și limfopenie se întîlnesc de regulă și se datoresc hipercortisolismului. Ureea sanguină crește, fără să depășească 160 mg% dacă nu există o insuficiență renală preexistentă.

Natriemia este de regulă scăzută și kaliemia crescută.

Diagnosticul pozitiv se sprijină pe datele anamnezei, examenului clinic și de laborator.

Examenele de laborator de importanță crucială pentru diagnostic sînt: reacția intens pozitivă pentru corpii cetonici în urină, hiperglicemia, scăderea pH-ului (sub 7,20) și a rezervei alcaline (sub 10 mEq/l). În stadiile finale ale comei, datorită insuficienței renale progresive, eliminarea urinară de glucoză și corpi cetonici poate scădea.

Diagnostic diferențial. La copii, coma cerebrală din encefalite poate evolua cu hiperglicemie, dar nu prezintă respirație Küssmaul și debutează adesea prin criză comițială.

Intoxicația acută cu salicilați poate determina un tablou clinic și biologic asemănător cu cel al comei diabetice. Lipsesc însă semnele unei deshidratări intense. Anamneza și identificarea salicilaților în urină precizează diagnosticul.

Coma prin accident vascular poate evolua cu hiperglicemie. Debutul este însă brusc cu abolirea cunoștinței, sînt prezentate semne de localizare neurologică; respirația Küssmaul și semnele de deshidratare lipsesc.

Este deosebit de important să se diferențieze semnele abdominale prezente în coma diabetică de abdomenul acut chirurgical.

Durerile abdominale, vărsăturile, oprirea tranzitului intestinal, examenul radiologic „pe gol" care poate revela imagini hidroaerice, hiperleucocitoză, prezente și în coma diabetică nu au valoare discriminatorie. Pledează în schimb pentru abdomenul acut: hiperamilazemia, durerea în Douglas, contractura musculară, anamneza (ulcer, litiază biliară, sarcină etc.), calcemia scăzută (10).

Dacă la un pacient în comă diabetică (evidențiată prin hiperglicemie, deshidratare, acidoză metabolică, reacția intens pozitivă pentru corpii cetonici urinari) există elemente care pledează pentru abdomen acut dar sînt dubii, conduita practică corectă este de a trata dezechilibrul metabolic și a temporiza (cîteva ore) intervenția chirurgicală. Odată cu ameliorarea dezechilibrelor metabolice, simptomatologia abdominală se atenuează și dispare în cazul în care nu este asociată o cauză acută chirurgicală.

Coma hipoglicemică apare de regulă la diabeticii tratați cu insulină, se instalează rapid și se însoțește de pierderea cunoștinței, transpirații reci abundente și manifestări neurologice diverse: clonus, secuse musculare, crize jacksoniene sau convulsii generalizate. Reflexele osteotendinoase sînt vii, semnul Babinski pozitiv bilateral. Lipsesc semnele de deshidratare, respirația Küssmaul. Coma hipoglicemică instalată după ingestia de sulfamide hipoglicemiante are un debut mai lent, predomină simptomatologia neurologică caracterizată printr-un sindrom de confuzie-agitație și răspunde mai greu la tratament.

Tratamentul cetoacidozelor diabetice. *Cetoacidoza incipientă* și *cetoacidoza moderată* necesită majorarea dozelor de insulină și modificarea dietei în sensul administrării de glucide ușor resorbabile și scăderii grăsimilor (9).

Precoma diabetică impune măsuri energice și rapide. Internarea în spital este necesară în majoritatea cazurilor. Pe lîngă măsurile care vizează combaterea cauzei declanșate se vor majora dozele de insulină cu cel puțin jumătate față de doza zilnică anterioară. Se folosește insulina ordinară administrată s.c. la 3—4 ore. Dozele vor fi corelate cu nivelul glicemiei, glicozuriei și al corpilor cetonici.

Dieta hidrică va fi alcătuită din sucuri de fructe, supe de zarzavat strecurate, lapte, compot.

Parenteral, se introduce ser glucozat (corectat cu insulină) sol. 10% sau 20% de îndată ce glicemia scade sub 300 mg%, alternînd cu ser fiziologic. În 24 ore se administrează pe această cale, 200—300 g glucoză și 1—3 g KCl vehiculat în ser fiziologic, în funcție de valoarea kaliemiei (9).

Tratamentul durează 1—2 zile, după care se revine la regimul alimentar normal. Dozele de insulină se reajustează după necesități, în relație cu nivelul glicemiei și al glicozuriei.

Tratamentul comei diabetice cetoacidozice vizează simultan combaterea hiperglicemiei, acidozei metabolice, pierderilor hidroelectrolitice și menținerea echilibrului hemodinamic.

Măsuri generale. Primul gest după stabilirea diagnosticului este de a puncționa o venă periferică și, după prelevarea probelor de sînge pentru determinarea glicemiei, investigației ASTRUP și ionogramei, se montează o perfuzie cu ser fiziologic. Pe tot parcursul tratamentului se va colecta urina atît pentru determinarea corpilor cetonici urinari, cît și pentru estimarea pierderilor hidrice urinare, necesară în calcularea bilanțului hidric.

Se vor evalua, de asemenea, pierderile lichidiene extrarenale prin vărsături, transpirație, perspirație, diaree, respirație Küssmaul.

Pentru fiecare grad peste temperatura corporală de 37°C se adaugă la pierderile extrarenale 350 ml/24 ore.

Cantitatea de lichide reținută rezultă din diferența între cantitatea totală de lichide administrate și pierderile renale și extrarenale.

Oxigenoterapia pe sondă endonazală este în genere utilă, mai ales cînd la acidoza metabolică se asociază o alcaloză respiratorie importantă.

Administrarea de antibiotice cu spectru larg este indicată, bolnavii avînd rezistență scăzută la infecții și fiind supuși unor manevre cu risc infecțios (denudare venoasă cu cateter venos restant, sondaj vezical), iar de multe ori cauza declanșantă a comei este o infecție intercurentă.

Din 2 în 2 ore, se vor preleva probe de sînge pentru determinarea glicemiei, ionogramei și investigația ASTRUP.

Combaterea hiperglicemiei. În tratamentul comei diabetice, se folosește numai insulina ordinară. Aceasta se administrează intravenos și subcutanat într-o doză inițială stabilită în funcție de valoarea glicemiei, intensitatea acidozei și deshidratării.

La adult, se administrează inițial de obicei 40 U.i.v. și 40 U.s.c. Ulterior, se administrează insulina i.v. din 2 în 2 ore în jur de 20 U. și s.c. din 6 în 6 ore. Dozele se stabilesc în funcție de valorile glicemiei (determinată din 2 în 2 ore) și de sensibilitatea individuală la insulină.

Insulina administrată i.v. intră imediat în acțiune; activitatea maximă este între 30—60 minute de la injecție și acțiunea dispare după 60—90 minute de la injectare.

Insulina administrată s.c. intră în acțiune la 20 minute de la injectare; activitatea maximală este între 2 și 4 ore de la injectare și dispare după 6 ore de la administrare. Asocierea celor două căi (i.v. și s.c.) urmărește asigurarea unui efect rapid și de durată în condițiile unei insulinemii uniforme.

Insulina se administrează i.v. pînă la dispariția corpilor cetonici urinari — după care se continuă cu administrarea s.c. din 6 în 6 ore.

Nu se va administra insulina fără o hidratare concomitentă corectă. În caz contrar, este posibil, prin scăderea bruscă a glicemiei, să apară un colaps vascular.

Hiperglicemia menține volumul de lichid extracelular prin forța osmotică generată de glucoza în exces. Scăderea bruscă a glicemiei fără o hidratare corespunzătoare anulează acest efect și se produce colapsul.

Dozele de insulină folosite în echilibrarea unei come diabetice sînt variabile de la autor la autor.

În practica Clinicii de diabet, nutriție și boli metabolice din București, cantitatea de insulină administrată în 24 ore a fost în medie de:

128,5±40,5 U. insulină ordinară i.v. și
60,8±25,4 U. insulină ordinară s.c.

Doza medie inițială de insulină a fost de:

43±28 U. insulină ordinară i.v. și
24± 9 U. insulină ordinară s.c. (9).

În ultimii 10 ani, în unele centre din străinătate se folosește un regim de tratament cu doze mici (0,1 U./kgcorp/oră), administrate fie în perfuzie i.v. continuă, fie în injecții i.m.

Adepții acestei metode de tratament, care sînt împotriva regimului cu doze mari și medii de insulină, aduc în favoarea metodei următoarele argumente (17):

— insulinemia, la individul normal rareori depășește 50 μU./ml;

— pentru inhibiţia lipolizei, gluconeogenezei şi glicogenolizei, sînt necesare creşteri de 10—20 μU./ml;

— supresia maximală a cetogenezei poate fi obţinută cu niveluri ale insulinemiei de 120 μU./ml (care poate fi realizată printr-o administrare a insulinei în perfuzie i.v. de 0,1 U./kgcorp/oră).

Regimurile cu doze mari produc o insulinemie de 250—300 μU./ml, mult în exces faţă de concentraţiile maxime utile fiziologice. Aceste concentraţii mari ar avea şi inconvenientul creşterii secreţiei hormonilor de contrareglare.

Totuşi, sînt situaţii frecvente în care rezistenţa la insulină în coma diabetică impune folosirea dozelor mari de insulină. În aceste situaţii, folosirea regimului cu doze mici ar putea duce la pierderea bolnavului.

Corectarea pierderilor hidroelectrolitice şi a acidozei. Cantitatea de lichide pierdute de pacientul în comă diabetică este aproximativ egală cu 1/10 din greutatea corporală. Acestea trebuie înlocuite în primele 24 ore.

Cantitatea de lichide administrată va fi astfel calculată încît, în final, cantitatea de lichide reţinute (lichide administrate minus pierderile renale şi extrarenale) să fie în jur de 80 ml/kgcorp la adult şi respectiv 100 pînă la maximum 130 ml/kgcorp la copil.

Soluţiile de rehidratare folosite de noi sînt:

— Serul fiziologic (sol. NaCl 9‰);

— Serul fiziologic diluat cu apă distilată în părţi egale (sol. NaCl 4,5‰);

— Serul alcalin hipertonic (A_1) a cărui compoziţie, pentru un litru de soluţie, este:

10 g NaCl
5 g Na_2CO_3 cristalizat cu 10 molecule de apă
Apă distilată q.s. *ad* 1 000 ml
Osmolaritatea sol. A_1 este de 395 mOsm/l;

— Serul alcalin izotonic (A_2), compus din:

7,5 g NaCl
5 g Na_2CO_3 cristalizat cu 10 molecule de apă
Apă distilată q.s. *ad* 1 000 ml
Osmolaritatea sol. A_2 este de 309 mOsm/l;

— Serul alcalin hipotonic (A_3), compus din:

5 g NaCl
5 g Na_2CO_3 cristalizat cu 10 molecule de apă
Apă distilată q.s. *ad* 1 000 ml
Osmolaritatea sol. A_3 este de 222 mOsm/l;

Serul glucozat izotonic — sol. glucoză 5%;

Serul glucozat hipertonic — sol. glucoză 20%.

Soluţiile alcaline folosite de noi au avantajul unei alcalinizări lente.

Nu folosim în tratamentul comei diabetice cetoacidozice soluţiile de bicarbonat de sodiu, deoarece acestea produc o alcalinizare rapidă, care prezintă trei inconveniente majore:

1. Riscul de hipoxie tisulară. În coma diabetică, nivelul 2—3 — DPG (difosfogliceratul) în hematii este scăzut (datorită acţiunii acidozei asupra fosfofructokinazei şi difosfogliceromutazei).

2—3 — DPG este un ligand al hemoglobinei, care scade afinitatea hemoglobinei pentru oxigen. În consecință, sub acțiunea lui, hemoglobina va ceda ușor oxigenul la nivelul țesuturilor.

Scăderea sa produce creșterea afinității hemoglobinei pentru oxigen, efect contracarat în acidoza metabolică prin ionii de hidrogen a căror concentrație este crescută. Se menține astfel o curbă normală a disociației hemoglobinei.

Alcalinizarea rapidă, prin legarea ionilor de hidrogen, rupe acest echilibru, afinitatea hemoglobinei pentru oxigen crește, ceea ce va duce, în condițiile deshidratării și hipovolemiei, la hipoxie tisulară ce poate iniția dezvoltarea unei acidoze lactice, complicație redutabilă a comei diabetice.

2. Alcaloza hipocloremică. În stările de deshidratare, la nivelul tubului proximal, Na$^+$ este absorbit aproape în totalitate și odată cu el și ionul Cl$^-$. Cum diferența concentrației plasmatice a celor 2 ioni este de aproximativ 30 mEq/l, cantitatea de ioni de Na$^+$ reabsorbită în celula tubului va depăși cantitatea de ioni Cl$^-$, ceea ce ar antrena o electropozitivitate a interiorului celulei; pentru păstrarea electroneutralității, va părăsi celula o cantitate echivalentă, cu această diferență, de ioni pozitivi H$^+$ și K$^+$. Aceasta va accentua deperdiția de clor. Mecanismul nu poate fi întrerupt decît prin administrarea de Cl$^-$ (sub formă de NaCl și KCl). Administrarea de bicarbonat nu face decît să perpetueze anomalia, deoarece sol. de bicarbonat nu conține Cl$^-$ (13).

3. Acidoza localizată a S.N.C., ce apare datorită permeabilității diferite pentru CO$_2$ și HCO$_3$ a barierei hematoencefalice; CO$_2$ difuzează rapid, bicarbonatul o traversează foarte lent. Administrarea de bicarbonat crește concentrația de CO$_2$ în L.C.R., care produce o acidoză localizată a S.N.C. Aceasta generează sindromul de „luxury perfusion", în cadrul căruia creierul este invadat de o cantitate mare de sînge, ceea ce duce la creșterea presiunii intracraniene.

În primele două ore de tratament vom administra la adult cca 3 litri, iar la copil aproximativ o jumătate din cantitatea totală de lichide care trebuie reținute.

Ritmul de perfuzie este rapid în primele 2 ore, apoi va fi mai lent. Cît timp glicemia nu a scăzut sub 300 mg$^0/_0$, soluțiile folosite vor fi serul fiziologic alternînd cu soluții alcaline în proporție de 2/3 ser fiziologic și 1/3 alcaline.

În această primă etapă, în care glicemia este mai mare de 300 mg$^0/_0$, alegerea soluțiilor de rehidratare este dictată de osmolaritatea plasmei și valoarea natriemiei (18).

Cînd osmolaritatea calculată a plasmei depășește 340 mOsm/l, se recomandă folosirea soluțiilor hipotone.

Dacă natriemia este sub 137 mEq/l, vom folosi soluție alcalină hipertonă (A$_1$).

Cînd aceasta are valori între 137—147 mEq/l, se recomandă sol. alcalină izotonă (A$_2$), iar cînd natriemia depășește 147 mEq/l, vom folosi soluția alcalină hipotonă (A$_3$).

Cînd glicemia a scăzut sub 300 mg$^0/_0$, de obicei după 2—3 ore de tratament, introducem soluția hipertonică de glucoză.

Glucoza exercită din acest moment o triplă acțiune: combate cetogeneza, menține volumul extracelular înlăturînd riscul de colaps vascular și edem cerebral și previne hipoglicemia postterapeutică.

Scăderea glicemiei antrenează o scădere a osmolarității plasmatice. Osmolaritatea celulelor cerebrale se menține ridicată datorită prezenței „osmolilor idiogeni". Inegalitatea osmolarității celor două sectoare poate duce la apariția edemului cerebral — complicație cu potențial letal.

Glucoza administrată cînd glicemia începe să scadă sub 300 mg% combate scăderea bruscă a osmolarității plasmatice și previne instalarea edemului cerebral.

Cantitatea totală de ser glucozat hipertonic (20%) administrată în cursul tratamentului comei diabetice variază între 1 000 și 1 500 ml (putînd depăși uneori și 2 000 ml), în funcție de severitatea comei și starea de denutriție a pacientului. Soluția glucozată se administrează „corectată cu insulină": 1 unitate insulină pentru 2 g glucoză (în flaconul de 250 ml glucoză 20%, care conține 50 g glucoză, se introduc 24 unități insulină cristalină).

Tot cam după 2—3 ore de tratament, kaliemia tinde să scadă sub 4 mEq/l, fenomen explicabil prin combaterea acidozei și tratamentul cu insulină, care refac *pool*-ul celular de potasiu „drenînd" potasiul din lichidul extracelular.

Din acest moment, sau și mai devreme dacă potasemia este scăzută, vom administra clorură de potasiu în ser fiziologic sau soluție glucozată izotonică (5%), 1 g KCl la 250 ml soluție. Aceasta din urmă este preferabilă cînd există tendința la hipernatriemie. Ritmul obișnuit de administrare este 1 g KCl pe oră.

În cazul în care potasiul tinde să scadă vertiginos, se administrează 2—3 g KCl pe oră, în funcție de valoarea ionogramei pe care o urmărim din 2 în 2 ore. Concentrația maximă de KCl care poate fi suportată (soluția este foarte iritantă) este de 3 g KCl în 250 ml ser izotonic.

După primele 2—3 ore de la începerea tratamentului, numai dacă glicemia a scăzut sub 300 mg%, introducem soluția de glucoză hipertonică alternînd cu ser izotonic (fiziologic sau glucozat), în care se introduce KCl (dacă potasemia tinde să scadă sub 4 mEq/l) și cu una din soluțiile alcaline, aleasă în funcție de valoarea natriemiei.

Cînd pH-ul actual atinge 7,25 și sîntem în situația de a administra glucoză (glicemia sub 300 mg%), întrerupem de obicei administrarea soluțiilor alcaline, care dacă este continuată duce aproape invariabil la alcaloză metabolică, deoarece anionul acetoacetat și beta-hidroxibutirat, în prezența insulinei, sînt metabolizați cu generarea de HCO_3^-

În tot acest timp, menținem administrarea i.v. a insulinei din 2 în 2 ore pînă la dispariția corpilor cetonici și s.c. din 6 în 6 ore.

După aproximativ 8 ore de tratament intensiv corect, în cazul unei come diabetice de gravitate medie, se obține restabilirea echilibrului acido-bazic și revenirea toleranței digestive. În acest caz, se poate relua alimentația *per os* cu lichide și semilichide (ceai, compot, griș cu lapte, lapte, sucuri de fructe și supe de legume).

Menținerea echilibrului hemodinamic urmărește prevenirea și combaterea colapsului cardiovascular, în primul rînd printr-o hidratare corectă.

În cazul în care colapsul este iminent, se folosește hemisuccinat de hidrocortizon în doze variate după necesități (50 mg—1 g și peste, în 24 ore).

Se mai pot folosi soluțiile macromoleculare sau plasmă (500—1 000 ml), cofeină, i.m. în cantități mari.

Administrarea catecolaminelor este contraindicată, deoarece accentuează depolarizarea de membrană.

După 24 ore, urgența metabolică a trecut. Bolnavul rămîne însă în continuare cu un echilibru biologic precar timp de 1—2 săptămîni. În acest timp, se reface capitalul enzimatic, proteic, electrolitic. În această perioadă, pe lîngă tratamentul insulinic și dietetic corect, este utilă administrarea sărurilor minerale (în special KCl) și a vitaminelor din grupul B.

Sub un tratament corect, mortalitatea prin comă diabetică scade foarte mult. În Clinica de diabet, nutriție și boli metabolice din București, în ultimii 10 ani, mortalitatea prin comă diabetică a oscilat, între 0,5 și 0% (9).

BIBLIOGRAFIE — Cetoacidozele diabetice

1. **Mc Garry J. D., Foster D. W.** — Hormonal control of ketogenesis. Biochemical considerations, Arch. Intern. Med., 1977, **137**, 495—501.
2. **Mc Garry J. D., Foster D. W.** — Ketogenesis and its regulation, Am. J. Med., 1976, **61**, 9—13.
3. **Mc Garry J. D.** — New perspectives in the regulation of ketogenesis, Diabetes, 1979, **28**, 517—523.
4. **Sherwin R. S., Hendler R. G. and Felig P.** — Effect of diabetes mellitus and insulin on the turnover and metabolic response to ketones in man, Diabetes, 1976, **25**, 776—784.
5. **Kinney J. M., Felig P.** — The metabolic response to injury and infection, în: „Endocrinology", De Groot (sub red.), Grune & Stratton, New York, 1979.
6. **Schade D. S. and Eaton P.** — The controvery concerning counter-regulatory hormone secretion. A hypothesis for the prevention of diabetic ketoacidosis, Diabetes, 1977, **26**, 596—598.
7. **Schade D. S. and Eaton P.** — The regulation of plasma ketone body concentration by counterregulatory hormones in man, Diabetes, 1979, **28**, 5—9.
8. **Gerich J. E., Lorenzi Marta, Dennis M. B.** et al. — Prevention of human diabetic ketoacidosis by somatostatin, N. Engl. J. Med., 1975, **292**, 985—989.
9. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, București, 1977.
10. **Dérot M.** — Precis de diabétologie, Ed. Masson, 1977.
11. **Feig U. P. and Mc Curdy D. K.** — The hypertonic state, N. Engl. J. Med., 1977, **297**, 1 444—1 453.
12. **Waldhäusl W., Kleinberger G., Korn A.** et al. — Severe hyperglycemia. Effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration, Diabetes, 1979, **28**, 577—583.
13. **Rose B. D.** — Clinical physiology of acide-base and electrolyte disorders, Mc. Graw-Hill, 1977.
14. **Serbe R. L., Vinicor F. and Robertson G. L.** — Plasma vasopressin in uncontrolled diabetes mellitus, Diabetes, 1979, **28**, 503—508.
15. **Ionescu-Tîrgoviște C., Mincu I., Cheța D.** — Relationship between the concentration of H+-ions and the efficiency of insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis, Endocrinologie, 1980, **76**, 171—180.
16. **Whittaker J., Cuthbert C., Hammond V. and Alberti K. G. M. M.** — Impaired insulin binding to isolated adipocytes in experimental diabetic ketoacidosis, Diabetologia, 1981, **21**, 563—568.
17. **Alberti K. G. M. M. and Natrass M.** — Severe diabetic ketoacidosis, Med. Clin. North. Am., 1978, **62**, 4, 799—810.
18. **Mincu I., Ionescu-Tîrgoviște C.** — Echilibrul acido-bazic, Ed. Medicală, București, 1978.

COMELE DIABETICE HIPEROSMOLARE FĂRĂ CETOACIDOZĂ

Constituie una din cele mai grave complicaţii acute ale diabetului zaharat.

Se caracterizează prin:

— hiperglicemie severă (glicemia de obicei depăşeşte 600 mg/100 ml)

— hiperosmolaritate plasmatică (osmolaritatea calculată depăşeşte 340 mOsm/l)

— deshidratare profundă

— absenţa cetoacidozei (dacă este totuşi prezentă, rămîne discretă şi nu explică tabloul clinicobiologic)

— semne neurologice de intensitate şi aspect variabil

— apariţia pe un anumit „teren“

— mortalitate ridicată.

Există stări hiperglicemice tranzitorii care, prin valorile foarte mari ale glicemiei, pot condiţiona apariţia unei come hiperosmolare. După rezolvarea episodului acut nu mai poate fi însă evidenţiată o alterare a toleranţei la glucoză (test peroral de toleranţă la glucoză normal).

De cele mai multe ori, diferenţierea acestor stări hiperglicemice tranzitorii de comele diabetice hiperosmolare fără cetoacidoză este posibilă numai retrospectiv (5).

Frecvenţă. În literatură, se obişnuieşte ca frecvenţa comelor diabetice hiperosmolare necetozice să fie comunicată în raport cu comele diabetice acidocetozice. Proporţia comelor hiperosmolare variază între 4—17% şi aceasta se datorează criteriilor diferite de la autor la autor în încadrarea bolnavilor (5).

După estimarea făcută de noi, pe cazurile internate în Clinica de diabet, nutriţie şi boli metabolice din Bucureşti în perioada 1971—1980, proporţia comelor hiperosmolare este de 11,2%.

Coma diabetică hiperosmolară necetozică se întîlneşte de predilecţie la vîrstnici cu diabet zaharat „blînd“ insulinoindependent, neglijat sau necunoscut pînă atunci (7). Vîrsta medie raportată de diverşi autori a fost cuprinsă între 57 şi 60 ani (5). Acest tip de comă survine rar la copii şi sugari.

Uneori diureticele triazidice şi furosemidul pot provoca o comă hiperosmolară.

Tabloul clinic se instalează treptat, niciodată brusc. Se pot distinge două stadii (5):

A. *Perioada premonitorie* are o durată variabilă (zile-săptămîni) şi se manifestă prin astenie, cefalee, pierdere ponderală progresivă. Poliuria este constantă şi de multe ori nu se însoţeşte de senzaţia de sete.

În această perioadă, se constituie deshidratarea cu caracter hipertonic. Ea se datorează poliuriei osmotice, care antrenează o pierdere în exces a apei faţă de electroliţi. Pierderile de sodiu şi potasiu sînt mai mici decît în coma diabetică cetoacidozică în care cetonuria antrenează o pierdere suplimentară de Na^+ şi K^+.

În majoritatea cazurilor, poate fi recunoscută participarea unor factori declanșanți. După modul în care intervin, acești factori pot fi separați astfel:

1. Factori ce produc hiperglicemie:

a) Predominant prin scăderea secreției de insulină: pancreatite acute, întreruperea antidiabeticelor orale, medicamente care inhibă secreția de insulină și/sau induc o rezistență la acțiunea insulinei (propranolol, diazoxid, clorpromazină, difenilhidantoină, diuretice tiazidice).

b) Predominant prin creșterea producției de glucoză (neoglucogeneză): hipercortisolismul endogen sau iatrogen. Este de menționat că la această producție crescută de glucoză se asociază și o rezistență tisulară la acțiunea insulinei prin acțiune la nivel de receptor.

c) Prin scăderea consumului periferic de glucoză (anestezie, stări hipoxice acute, hipotermie).

d) Prin aport exogen de glucide (perfuzii cu soluții glucozate, dializă peritoneală sau hemodializă folosind soluții glucozate).

2. Factori ce produc inițial deshidratare: diuretice, infecții, arsuri, leziuni nervoase cu alterarea mecanismului setei, gastroenterite, meningoencefalite. În aceste cazuri, pe lîngă deshidratare se asociază, în cadrul răspunsului hormonal la agresiune (v. coma diabetică cetoacidozică), tulburări ale metabolismului glucidic.

B. În *perioada de comă,* tabloul clinic este dominat de sindromul de deshidratare însoțit de manifestări neurologice de aspect și intensitate variabilă. Deficitul hidric este important, atingînd de obicei 10% din greutatea corporală.

Bolnavul este intens deshidratat, cu gura uscată, ceea ce face ca deglutiția și vorbirea să fie extrem de dificile. Umiditatea din șanțul bucolingual este dispărută, globii oculari sînt hipotoni, tegumentele uscate prezintă pliu cutanat persistent. Respirația este superficială, nu îmbracă aspectul respirației Küssmaul și nu exală miros de acetonă. Afectarea senzoriului este întîlnită în grade variabile, de la obnubilare și somnolență pînă la comă profundă.

În majoritatea cazurilor, se întîlnește o stare de torpoare. Comele profunde, cu abolirea conștienței sînt rare (5; 7) și au un prognostic grav.

În afară de afectarea senzoriului, bolnavul poate să prezinte o serie de semne neurologice: nistagmus, mioclonii, tremurături (uneori cu aspect de „flapping tremor“), convulsii jacksoniene sau de tip „grand mal“, semnul Babinski, halucinații vizuale, hipertonie centrală. Deși geneza simptomatologiei neurologice este controversată, este sigur că afectarea senzoriului corelează cu hipertonia plasmatică. În cazul în care nu este incriminată o leziune neurologică (produsă de exemplu prin accident vascular cerebral ca factor precipitant sau survenit pe parcurs ca o complicație), simptomatologia retrocedează complet după tratarea cu succes a comei.

În general, în ciuda deficitului hidric important, echilibrul hemodinamic se păstrează la majoritatea cazurilor. Tensiunea arterială se menține în limite acceptabile datorită hiperosmolarității, care reușește să mențină un volum circulator eficace, cu toată deshidratarea masivă. Apariția colapsului semnifică o deshidratare extrem de severă, deficitul hidric fiind mult mai mare decît 10% din greutatea corporală.

Cînd deficitul hidric este apreciabil, poliuria inițială din perioada premonitorie este înlocuită de oliguria cu densitate urinară crescută (peste 1 030), hematurie și albuminurie ca expresie a suferinței renale.

Aproximativ o treime din cazuri prezintă o temperatură crescută, atingînd 39—40°, în legătură cu o infecție intercurentă care a jucat rolul declanșator sau cu alterarea centrilor vegetativi hipotalamici. Indiferent de mecanismul de producere, febra accentuează deshidratarea prin pierdere de lichide hipotone.

Fiziopatologia tabloului biologic. Tabloul biologic al comei hiperosmolare diabetice este caracterizat prin hiperosmolaritate plasmatică, hiperglicemie, tulburări ale echilibrului acidobazic, tulburări ale metabolismului hidroelectrolitic și ale metabolismului azotat.

Hiperosmolaritatea este trăsătura caracteristică și obligatorie a tabloului biologic. Osmolaritatea mai mare de 325 mOsm/litru îndreptățește termenul de hiperosmolaritate (osmolaritatea calculată este mai mică decît osmolaritatea măsurată cu osmometrul).

Valorile medii ale osmolarității întîlnite de noi au fost de 349 mOsm/l (cu variații între 335 și 385 mOsm/l) în 18 precome hiperosmolare fără cetoacidoză și de 374 mOsm/l (cu variații între 338 și 413 mOsm/l) în 22 come hiperosmolare fără cetoacidoză (5).

Hiperosmolaritatea este determinată în primul rînd de creșterea glucozei sanguine. Fiecare gram de glucoză la litru crescut peste valorile normale antrenează o creștere a osmolarității cu 5,5 mOsm/l.

La creșterea osmolarității mai pot contribui hipernatremia, hiperazotemia și (rar) hiperlactacidemia.

Dacă urmărim formula după care calculăm osmolaritatea plasmei ne putem ușor face o idee despre contribuția pe care poate să o aibă fiecare factor implicat:

$$\text{Osm(mOsm/l)} = (\text{Na}^+ + 10) \cdot 2 + \text{glicemia} \cdot 5{,}5 + \frac{\text{uree}}{6}$$

în care Na^+ reprezintă concentrația plasmatică a Na^+ exprimată în mEq/l, glicemia reprezintă concentrația plasmatică a glucozei exprimată în g/l, ureea reprezintă ureea sanguină exprimată în mg/100 ml.

Hiperosmolaritatea poate fi determinată numai de creșterea glicemiei, ceilalți parametri fiind în valori normale (hiperosmolaritate pur hiperglicemică) sau poate fi determinată de o creștere asociată a natriemiei. În funcție de cota de participare a hiperglicemiei și hipernatriemiei se deosebește o hiperosmolaritate predominant hiperglicemică și una predominant hipernatriemică. Această diferențiere are importanță practică, ea fiind unul din criteriile de orientare în alegerea soluțiilor de rehidratare (5).

În condițiile deshidratării cu hipertonie plasmatică, așa cum se întîmplă în această comă, volumul spațiului extracelular se menține pe seama deshidratării celulare, fapt ce explică de ce colapsul este rar și, atunci cînd apare, extrem de grav semnificînd o deshidratare foarte severă.

Creierul este singurul organ dotat cu un mecanism adaptativ la hipertonia plasmatică, datorită producerii de substanțe osmotic active, osmolii idiogeni. Dacă hipertonicitatea se dezvoltă însă foarte rapid (în cîteva minute sau ore), acest mecanism nu are timpul necesar să intre în funcţiune şi se poate produce o deshidratare cerebrală fatală.

Existenţa mecanismului adaptativ ascunde o „capcană" ce se poate ivi în cursul tratamentului: tendinţa de a corecta rapid hipertonia plasmatică poate induce apariţia edemului cerebral, adesea fatal.

Hiperglicemia este obligatorie în toate comele hiperosmolare diabetice, putînd ajunge la valori în jurul a 1 000 mg%/ml sînge sau mai mari. În producerea acestor hiperglicemii mari, sînt implicaţi mai mulţi factori:

1. Secreţia inadecvată de insulină pare să joace un rol important. Valorile insulinemiei plasmatice comunicate în literatură sînt în genere similare în coma diabetică hiperosmolară necetozică şi coma diabetică acidocetozică (23). Acest fapt a generat multe ipoteze şi speculaţii privind modalitatea de realizare a hiperglicemiei neînsoţită de cetoacidoză în coma hiperosmolară.

Nivelurile peptidului C sînt semnificativ mai mari la pacienţii cu comă diabetică hiperosmolară necetozică, iar raportul molar peptid C/insulinemie, apropiat de normal. Aceste date par să confirme că subiecţii cu comă diabetică hiperosmolară necetozică au suficientă insulină circulantă pentru a inhiba lipoliza în ţesutul adipos, dar inadecvată pentru a împiedica creşterea glicemiei.

Cîteva particularităţi ale evoluţiei clinice par să sprijine şi ele acest punct de vedere. Aproape niciodată coma hiperosmolară nu survine la bolnavi cu come diabetice cetoacidozice în antecedente. Majoritatea cazurilor de comă hiperosmolară apar la bolnavi cu diabet zaharat „blînd", tratat cu medicaţie orală sau numai cu dietă.

După rezolvarea cu succes a comei, marea majoritate a bolnavilor pot reveni la hipoglicemiante orale sau numai la dietă. Aceste date clinice constituie un argument important că acest tip de comă apare pe un anumit teren diabetic (diabet de tip II) cu secreţie insulinică restantă.

Intervenţia factorilor declanşanţi la care se adaugă rezistenţa la insulină, care se dezvoltă pe măsură ce deshidratarea se accentuează, fac ca această secreţie restantă de insulină să devină inadecvată necesităţilor momentului şi să nu poată împiedica creşterea glicemiei; aceasta, prin poliurie osmotică accentuează deshidratarea celulară care, la rîndul ei, creşte rezistenţa tisulară la acţiunea insulinei şi astfel se închide un cerc vicios (10).

Secreţia inadecvată de insulină duce la scăderea utilizării glucozei în ţesuturile periferice şi la creşterea producţiei de glucoză prin gluconeogeneză şi glicogenoliză hepatică.

Metabolismul hidroelectrolitic. Poliuria osmotică antrenează pierdere de apă în exces faţă de electroliţi. Lipsa corpilor cetonici (sau discreţia lor) face ca pierderea de Na prin urină, deşi importantă, să fie mai mică decît cea întîlnită în coma cetoacidozică, în care cetonuria antrenează o pierdere suplimentară de Na (5). Se produce o deshidratare globală cu hipertonie (hiperosmolaritate). Deshidratarea este predominant intracelulară, deoarece se produce o contracţie proporţională a sectoarelor hidroosmolare.

Apariţia colapsului semnifică o deperdiţie lichidiană severă, care nu mai poate fi compensată pe seama sectorului intracelular. Scăderea volumului intravascular duce la scăderea presiunii arteriale cu scăderea presiunii eficace de filtrare în glomerulii renali și poliuria inițială va fi înlocuită de oligurie și de apariția semnelor de suferință renală.

Metabolismul sodiului. În comele hiperosmolare fără cetoacidoză, natriemia plasmatică poate fi inițial „normală", scăzută sau crescută. În interpretarea semnificației valorii natriemiei plasmatice trebuie să se ia în considerare valorile glicemiei, deoarece hiperglicemia produce o scădere artificială a concentrației sodiului plasmatic (v. coma diabetică cetoacidozică). Fiecare creștere cu 62 mg% a glicemiei determină (prin gradientul osmotic creat, o cantitate de apă din sectorul celular va pătrunde în sectorul extracelular și produce o „diluție" a celorlalți solviți) o scădere relativă a concentrației sodiului de 1 mEq/l (12). Această corecție este necesară pentru a putea alege soluțiile de rehidratare adecvate situației.

De exemplu, ne aflăm în fața următorului set de date biologice: glicemie 720 mg%, natriemie 140 mEq/l, osmolaritate 339,6 mOsm/l. Valoarea normală a natriemiei nu trebuie însă să inducă în eroare, căci, dacă se aplică corecția amintită, reiese că la glicemia de 720 mg% valoarea de 140 mEq/l a natriemiei este de fapt o valoare „fals scăzută" cu cel puțin 10 mEq/l, hiperglicemia mascînd astfel o hipernatriemie care va deveni evidentă pe măsură ce va scădea glicemia și va tinde să se transforme într-o hipernatriemie absolută în cazul în care nu se folosesc pentru rehidratare soluții hipotone. O hiperosmolaritate predominant hiperglicemică poate fi schimbată astfel în hiperosmolaritate predominant hipernatriemică.

Hipernatriemia este de obicei întîlnită în 2/3 din cazurile de come diabetice (5) și se însoțește aproape totdeauna de hiponatriurie. În general, natriuria este sub 20 mEq/24 ore și uneori scade chiar sub 10 mEq/24 ore.

Deficitul de sodiu în coma hiperosmolară este în jur de 400 mEq.

Metabolismul potasiului. Pierderile de potasiu în stările hiperosmolare pot atinge mai mult de 10% din capitalul potasic al organismului și ating în coma diabetică hiperosmolară necetozică între 400 și 1 000 mEq (8).

Ele se datorează poliuriei osmotice și hiperaldosteronismului secundar deshidratării. Pierderea de potasiu se face pe seama sectorului intracelular. Valoarea kaliemiei nu oglindește situația capitalului potasic al organismului. Inițial, kaliemia poate fi normală, scăzută sau crescută. O valoare inițial scăzută sau „normală" a kaliemiei denotă o pierdere masivă de potasiu care trebuie corectată. Pe măsura rehidratării și a scăderii glicemiei, potasiul din lichidul extracelular va reintra în spațiul intracelular și, dacă acest fapt nu este anticipat, putem fi „surprinși" de o scădere marcată a kaliemiei care poate duce la un stop cardiac fatal.

Echilibrul acidobazic. Prin definiție, cetoacidoza lipsește. Sînt totuși cazuri (mai rare) în care în urină există o reacție ușor pozitivă pentru corpi cetonici (+ sau ++) și determinarea Astrup evidențiază o acidoză metabolică moderată. Această cetoacidoză moderată nu împiedică diaggnosticul de comă diabetică hiperosmolară atunci cînd celelalte elemente clinice și biologice îl îndreptățesc.

Sînt cazuri în care există o acidoză metabolică fără cetoză. Se consideră că într-o comă diabetică hiperosmolară necetozică rezerva alcalină nu poate fi mai mică de 10 mEq/l (în coma diabetică cetoacidozică este totdeauna sub 10 mEq/l).

Această acidoză metabolică poate fi datorată eliberării unor ioni acizi în cadrul unei insuficienţe renale sau al unei acidoze lactice asociate.

Metabolismul azotat. În majoritatea cazurilor, există o creştere a ureei sanguine. Cît timp nu este asociată o leziune renală organică, cifra ureei sanguine nu depăşeşte 160 mg%₀ (azotemie prerenală). Această azotemie se datorează pe de o parte unei insuficienţe renale funcţionale, secundară deshidratării şi hipoxiei, iar pe de altă parte hipercatabolismului proteic.

Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe baza următoarelor criterii biologice şi clinice:

— Hiperosmolaritatea plasmatică (osmolaritatea calculată depăşeşte 325 mOsm/l).

— Hiperglicemie (glicemia depăşeşte de cele mai multe ori valoarea de 500 mg%₀).

— Absenţa respiraţiei Küssmaul şi a mirosului acetonemic al respiraţiei, cît şi a corpilor cetonici urinari.

— Semnele unei deshidratări profunde.

— Prezenţa unor semne neurologice (nistagmus, mioclonii, tremurături, Babinski pozitiv, crize convulsive) şi a unei alterări variabile a senzoriului, de la simpla torpoare la comă profundă cu areflexie.

Toate acestea apar de regulă pe un anumit teren (diabet zaharat insulinoindependent de obicei, la persoane de vîrstă mai înaintată prezentînd frecvent complicaţii renale, cardiovasculare).

Ca regulă generală, orice comă diabetică „atipică“ (lipsa mirosului acetonemic al expirului, absenţa respiraţiei Küssmaul, lipsa corpilor cetonici urinari) trebuie să ridice suspiciunea unei come diabetice hiperosmolare sau a unei acidoze lactice.

Termenul de „comă hiperosmolară“ utilizat de majoritatea autorilor se referă de fapt la o „stare hiperosmolară“, în care funcţiile vieţii de relaţie sînt păstrate (5).

Un diagnostic corect trebuie să precizeze forma clinică pe care o îmbracă starea hiperosmolară respectivă. Noi am clasificat în cadrul stărilor hiperosmolare trei categorii clinice, care pot reprezenta în acelaşi timp etape ale aceluiaşi proces patologic (5).

1. Starea hiperosmolară diabetică simplă, care se instalează de obicei pe fondul unui diabet zaharat „benign“ insulinoindependent; poate fi asimptomatică sau cu simptomatologie minimă: poliurie, pierdere ponderală, astenie.

Examenul biologic descoperă o hiperosmolaritate moderată. Această stare poate evolua către o comă diabetică hiperosmolară în condiţiile în care intervine unul din factorii declanşanţi menţionaţi.

2. Starea hiperosmolară diabetică cu precomă survine de obicei brusc, pe un anumit teren. Simptomatologia seamănă cu cea din precoma diabetică cetoacidozică, dar lipsesc corpii cetonici în urină şi mirosul de acetonă al respiraţiei.

3. Coma diabetică hiperosmolară fără cetoacidoză cu tabloul clinic şi biologic complet.

De obicei, este o comă vigilă, mai rar comă profundă. Confuzia cea mai frecventă se face cu coma diabetică cetoacidozică, dar lipsesc: respiraţia Küssmaul, mirosul de acetonă al expirului, corpii cetonici urinari.

Evoluția este condiționată de aplicarea tratamentului corect și de timpul în care tulburările metabolice severe au evoluat fără tratament. În absența tratamentului, evoluția este invariabilă spre exitus într-un interval de timp scurt.

Chiar sub tratament, evoluția clinică și biologică este defavorabilă în aproximativ 30$^{0}/_{0}$ din cazuri. Gravitatea este imprimată de multiplele tulburări biologice, cît și de terenul particular pe care se instalează (vîrstnici, accident vascular cerebral, infarct miocardic, stare septică).

Complicații. 1. Complicațiile legate de deshidratarea masivă sînt în primul rînd de natură trombotică. Cînd tromboza interesează sectorul venos poate genera o embolie pulmonară masivă și moarte subită. Tromboza arterială poate determina o gangrenă a extremităților, un accident vascular cerebral sau un infarct mezenteric.

Coagularea intravasculară diseminată poate apărea ca o complicație a deshidratării masive. Unii autori au sugerat necesitatea unui tratament anticoagulant, dar utilitatea lui rămîne să fie dovedită.

Hipotensiunea severă cu colaps prezintă o gravitate extremă, explicînd moartea în multe cazuri. În patogenia sa, intervine probabil și o insuficiență miocardică, consecință a tulburărilor hidroelectrolitice și a multiplelor alterări metabolice.

Colapsul poate determina o suferință renală mergînd pînă la necroză tubulară și insuficiență renală acută.

2. Complicații legate de tulburările hidroelectrolitice. Hipopotasemia este una din complicațiile redutabile deoarece poate duce la fibrilație ventriculară și stop cardiac. Hipopotasemia poate produce pareze și paralizii musculare reversibile după reechilibrarea hidroelectrolitică și metabolică. Hipernatriemia poate atinge valori ridicate (peste 175 mEq/l) cu consecințe dăunătoare pentru S.N.C.

3. *Complicațiile nervoase.* Hemoragiile cerebrale și edemul cerebral pot apărea datorită unei variații rapide și brutale a osmolarității lichidului extracelular, creîndu-se un gradient osmotic apreciabil între sectorul extracelular și cel intracerebral. Ambele au un prognostic sever.

Prognostic. Mortalitatea este încă mare, situîndu-se în jurul a 40$^{0}/_{0}$, după statisticile din literatură. În statistica noastră, mortalitatea în coma diabetică hiperosmolară a fost de 20$^{0}/_{0}$.

Mortalitatea ridicată se datorează unor factori legați de terenul pe care apare (vîrstnici cu complicații vasculare și renale), cît și factorilor declanșanți între care unii au o gravitate deosebită (infarct miocardic, pancreatită acută, accident vascular cerebral, stare septică). Un rol nefast îl joacă întîrzierea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate, de cele mai multe ori datorită unei educații medicale insuficiente a bolnavului. Cînd diagnosticul este corect și precoce, moartea se poate datora și unui tratament incorect, mai ales în ceea ce privește utilizarea soluțiilor de rehidratare.

Tratament. Măsurile generale sînt aceleași ca și în tratamentul comei diabetice cetoacidozice.

Tratamentul specific, vizează două obiective:

1. Reechilibrarea hidroelectrolitică și hemodinamică.
2. Restabilirea metabolismului glucidelor.

Reechilibrarea hidroelectrolitică și hemodinamică implică stabilirea deficitului hidroelectrolitic. În practică, acesta se poate stabili numai cu aproximație, în funcție de semnele clinice de deshidratare, scăderea ponderală (dacă se cunoaște), hematocrit. În general, rămîn valabile principiile enunțate la cap. „Coma diabetică cetoacidozică".

Soluțiile folosite de noi sînt următoarele:

— Soluția salină hipotonă (1/2) conținînd NaCl 4,5 g/litru (ser fiziologic îndoit cu apă distilată) cu o osmolaritate de 155 mOsm/l).

— Soluția glucozată hipotonă 2,5% (ser glucozat 5% îndoit cu apă distilată) cu o osmolaritate de 139 mOsm/l.

— Soluția de glucoză 5% cu o osmolaritate de 278 mOsm/l.

— soluția salină izotonă (serul fiziologic) cu o osmolaritate de 310 mOsm/l.

— Soluția de glucoză 20% cu o osmolaritate de 1 111 mOsm/l.

Calea de administrare este de regulă cea intravenoasă. Cînd patul venos superficial este precar, se recurge fără întîrziere la denudarea și cateterizarea unei vene de calibru mare.

Calea perorală are avantajul că permite aportul de apă liberă (de mare utilitate în situația existenței unei hiperosmolarități), în condițiile în care „tamponul hepatic" echilibrează osmolaritatea lichidelor absorbite pe calea venei porte, evitîndu-se astfel variații bruște de osmolaritate. Această cale poate fi rareori utilizată întrucît bolnavii sînt comatoși sau prezintă grețuri și vărsături pe fondul unei atonii gastrice.

Inițial, și cît timp glicemia se menține peste 300 mg%, se administrează soluția salină hipotonă, în primele 20 ore aproximativ 2—3 litri. În cazuri excepționale, cînd acest tip de comă survine la copil, cantitatea de lichid administrată și deficitul hidric se apreciază după criteriile enunțate la cap. privind coma diabetică cetoacidozică.

Ritmul de perfuzie va fi mai lent la pacienții vîrstnici și de preferință sub controlul presiunii venoase centrale. Ritmul de perfuzie va fi accelerat cînd P.V.C. este în jur de 0 cm apă (1 000 ml/oră) și va fi diminuat cînd P.V.C. depășește 3 cm apă. La o P.V.C. de 15 cm apă și peste, se întrerupe perfuzia (10).

În următoarele ore, ritmul de perfuzare va fi mai lent, în jur de 1 litru la 2 ore. În 24 ore se corectează întregul deficit, apreciat între 7—15 litri (5).

După ce glicemia a scăzut sub 300 mg% se pot folosi și soluțiile glucozate hipotone sau hipertone (în funcție de osmolaritate), cu corecția insulinică corespunzătoare.

Se va evita scăderea bruscă a osmolarității plasmatice.

Scăderea osmolarității plasmatice la un ritm care depășește 20 mOsm/l și pe oră este capabil să inducă un edem cerebral sau un colaps vascular (4).

Folosirea soluțiilor hipotonice permite rehidratarea sectorului celular și poate restabili, alături de corectarea dezechilibrelor electrolitice și a hiperosmolarității, responsivitatea tisulară la insulină (1; 10).

Nivelurile crescute ale hormonilor de contrareglare (glucagon, catecolamine, aldosteron) scad semnificativ în urma rehidratării cu fluide hipotonice (6; 10), ceea ce contribuie la restabilirea sensibilității tisulare la insulina exo- și endogenă.

În cazul în care tensiunea arterială este scăzută, se va folosi serul salin izotonic. Dacă tensiunea arterială scade la 80 mmHg se introduc soluții macromoleculare (Dextran), plasmă sau sînge total. Hemisuccinatul de hidrocortizon este de asemenea util în aceste cazuri.

Paralel cu scăderea glicemiei și intrarea apei în celulă, potasiul poate să scadă apreciabil. Întrucît, spre deosebire de coma cetoacidozică, nu există o hiperpotasemie inițială, administrarea de potasiu în soluțiile de rehidratare poate fi efectuată din prima oră de tratament. Administrarea potasiului va fi reglată în funcție de valorile potasemiei. Administrarea într-un ritm de 1 g KCl la 2 ore pare să acopere cu prisosință deficitul potasic existent în majoritatea cazurilor (5). Urmărirea ionogramei sanguine din 2 în 2 ore și ajustarea corespunzătoare a tratamentului este absolut necesară.

Restabilirea metabolismului glucidic. Insulinoterapia este una din măsurile terapeutice fundamentale. Stabilirea dozei necesare este destul de dificilă datorită sensibilității variabile la insulină.

Au fost raportate cazuri în care glicemia a revenit la normal fără administrare de insulină, pe cînd în altele, chiar cu cantități enorme de insulină, glicemia nu a putut fi influențată. Cantitățile de insulină folosite, cît și ritmul de administrare nu variază mult în linii generale față de coma diabetică cetoacidozică. Urmărirea repetată a glicemiei, din 2 în 2 ore, este necesară și permite ajustarea tratamentului cu insulină în funcție de răspuns.

Se va evita scăderea bruscă a glicemiei din cauza riscului de edem cerebral și colaps vascular.

Antibioticele vor fi administrate sistematic datorită rezistenței scăzute la infecții, cît și expunerii la manevre cu risc infecțios crescut (puncții venoase repetate, denudări și cateterism venos, sondaj vezical).

BIBLIOGRAFIE — Comele diabetice hiperosmolare fără cetoacidoză

1. **Bratusch-Marrain P. and De Fronzo R.** — Impairment of Insulin-Mediated Glucose Metabolism by Hyperosmolality in Man. Diabetologia, 1982, 23, 157.
2. **Cano J. F., Webb S., Casamitjana R., Rivera F., and Vilardell E.** — Plasma C. Peptide Levels in Hyperglycaemic Hyperosmolar Non-Ketotic Diabetic Stupor, Diabetologia, 1980, 19, 262.
3. **Gerich J. E., Martin M. M. and Recant L.** — Clinical and metabolic characteristics of hyperosmolar nonketotic coma, Diabetes, 1971, 20, 228.
4. **Ionescu-Tîrgoviște C., Mincu I., Popa E., Stamoran M., Cheța D., and Danciu A.** — Plasma Osmolality in Severe Diabetic Ketoacidosis. Importance of the Choice of Rehydration Solutions, Diabetologia, 1982, 23, 176.
5. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, București, 1977.
6. **Oldenbroeck C.** — Rehydration in the hyperosmolar state. Is insulin mandatory in severe hyperglycaemic nonketoacidotic coma? Diabetes news, 1981, II, 7.
7. **Podolsky S.** — Hyperosmolar Nonketotic Coma in the Elderly Diabetic, Med. Clin. North. Amer., 1978, 62, 815.

8. **Podolsky S., Emmerson K. Jr.** — Potassium depletion in diabetic ketoacidosis and in hyperosmolar nonketotic coma, Diabetes, 1973, 22, 299.

9. **Rose B. D.** — Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, McGraw-Hill, New York, 1977.

10. **Waldhäusl W., Kleidenberger G., Korn A., Dudczak R., Bratusch-Marrain P. and Nowotny P.** — Severe Hyperglycemia: Effects of Rehydration on Endocrine Derangements and Blood Glucose Concentration, Diabetes, 1979, 28, 577.

11. **Zierler K. L., Rabinowitz D.** — Effect of very small concentration of insulin on forearm metabolism. Persistence of its action on potassium and free fatty acids without its effect on glucose, J. Clin. Invest., 1964, 43, 950.

12. **Katz M.** — Hyperglycemia — induced hyponatremia — calculation of expected serum sodium depression, N. Engl. J. Med., 1973, 289.

ACIDOZA LACTICĂ

Acidoza lactică reprezintă o entitate clinică și biologică caracterizată prin acidoză metabolică indusă prin creșterea nivelului sanguin al acidului lactic.

Metabolismul acidului lactic. Acidul lactic este produsul final al glicolizei anaerobe în cursul căreia dintr-o moleculă de glucoză rezultă două molecule de acid lactic și două molecule de ATP.

Glicoliza anaerobă efectuează numai catabolismul parțial al glucozei pînă la fragmente cu 3 atomi de carbon (7) (acid piruvic-acid lactic). Procesul se petrece în citozol. În condiții de aerobioză, aceste fragmente sînt prelucrate, în cadrul ciclului Krebs și al fosforilării oxidative, cu eliberare de energie încorporată în legături macroergice.

În calea metabolică a glicolizei, o treaptă importantă este reprezentată de oxidarea gliceraldehidei-3 fosfat la acid 1-3-difosfogliceric (fig. III B.31). Această reacție este catalizată de triozofosfatdehidrogenază și necesită NAD care se reduce la $NADH_2$. În lipsa NAD, această reacție nu poate avea loc și glicoliza se oprește.

În cadrul proceselor aerobe (fosforilare oxidativă) se generează NAD din $NADH_2$ furnizîndu-se astfel cofactorul necesar reacției de oxidare a gliceraldehidei-3-P.

În condițiile anaerobiozei, fosforilarea oxidativă este blocată. Singura cale de a regenera NAD din $NADH_2$ rămîne reducerea acidului piruvic, care, acceptînd doi atomi de hidrogen sub acțiunea LDH, se transformă în acid lactic.

Reacția fundamentală de producere a acidului lactic este:

$$\underset{\text{ac. piruvic}}{CH_3{-}CO{-}COOH} \xrightarrow[\text{LDH}]{NADH_2 \rightarrow NAD} \underset{\text{ac. lactic}}{CH_3{-}CHOH{-}COOH}$$

În condiții de aerobioză, cînd oxigenul este accesibil, bogăția de NAD generat în cursul fosforilării oxidative permite ca reacția să se deruleze în sens invers.

$$\underset{\text{ac. lactic}}{CH_3{-}CHOH{-}COOH} \xrightarrow[\text{LDH}]{NAD \rightarrow NADH_2} \underset{\text{ac. piruvic}}{CH_3{-}CO{-}COOH}$$

Acidul lactic cedează cei doi atomi de hidrogen (preluați de NAD care se reduce în $NADH_2$) și se transformă în acid piruvic.

Acidul lactic poate fi utilizat numai în condițiile unui aport de oxigen adecvat, prin:

— reconversie în ac. piruvic (calea predominantă) care se transformă în acetil-CoA utilizată în ciclul Krebs;

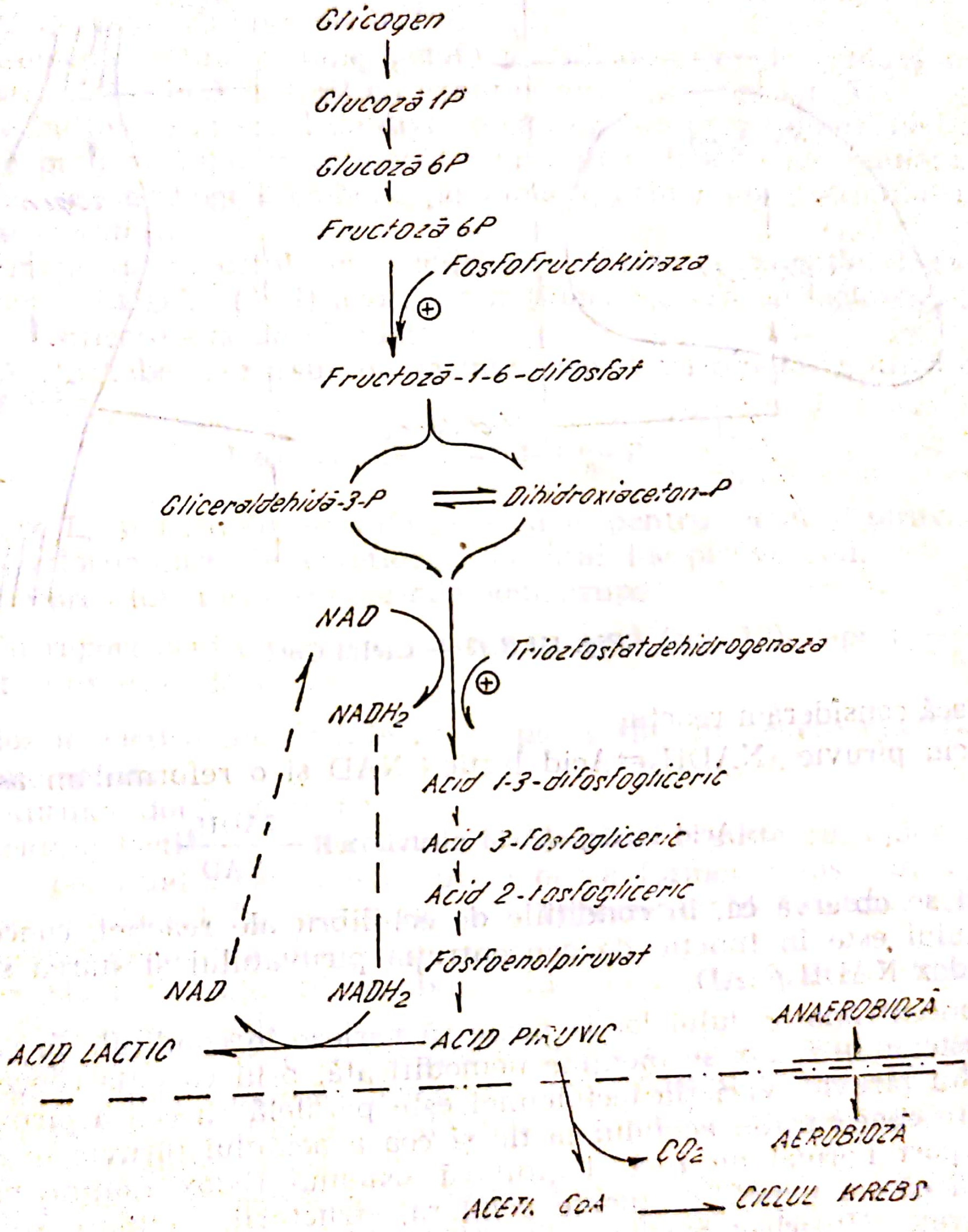

Glicogen
Glucoză 1P
Glucoză 6P
Fructoză 6P
Fosfofructokinaza
⊕
Fructoză-1-6-difosfat
Gliceraldehidă-3-P
Dihidroxiaceton-P
NAD
NADH2
Triozfosfatdehidrogenaza
⊕
Acid 1-3-difosfogliceric
Acid 3-fosfogliceric
Acid 2-fosfogliceric
Fosfoenolpiruvat
NAD
NADH2
ACID LACTIC
ACID PIRUVIC
ANAEROBIOZĂ
AEROBIOZA
CO2
ACETIL CoA
CICLUL KREBS

Fig. III B.31 — Glicoliza anaerobă.

— participarea la sinteza glicogenului prin neoglucogeneză în ciclul Cori (fig. III B.32).

În condițiile persistenței hipoxiei și anaerobiozei, lactatul reprezintă un deșeu metabolic ce nu poate fi utilizat. Creșterea concentrației sale peste valorile normale duce la apariția hiperlactatemiei, deoarece eliminarea renală este practic neglijabilă.

Hiperlactatemia. Clasificarea acidozelor lactice. Prin hiperlactatemie se definește situația biologică caracterizată prin creșterea nivelului acidului lactic peste limita superioară a normalului (2 mEq/l).

În aprecierea semnificației unei hiperlactatemii este importantă analiza relației între concentrația lactatului și cea a piruvatului (8).

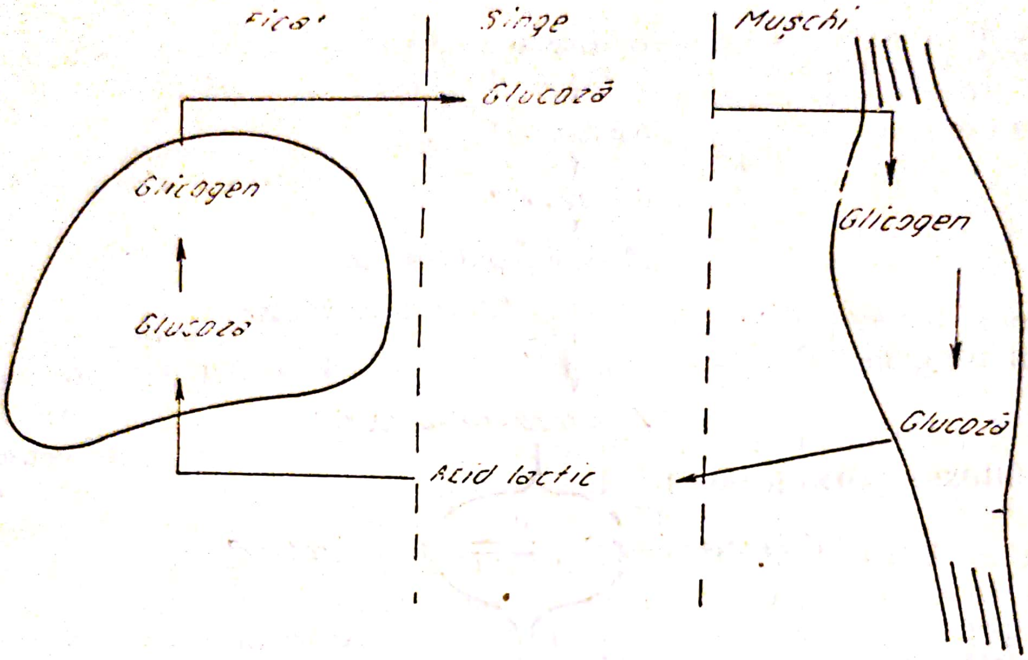


Fig. III B.32 — Ciclul Cori.

Dacă considerăm reacția

Acid piruvic+$NADH_2$⇌Acid lactic+NAD și o reformulăm astfel:

$$[\text{Acid lactic}]=[\text{Acid piruvic}]\times K\,\frac{NADH_2}{NAD}$$

atunci se observă că, în condițiile de echilibru ale reacției, concentrația lactatului este în funcție de concentrația piruvatului și starea sistemului redox $NADH_2$/NAD.

Concentrația acidului lactic poate să varieze în condițiile în care starea sistemului redox se menține nemodificată, prin variația concentrației acidului piruvic. Variația lactatemiei este paralelă cu cea a piruvicemiei și între concentrația acidului lactic și cea a acidului piruvic se menține un raport normal de 10/1. Faptul că sistemul redox rămîne nealterat denotă că nu există o hipoxie celulară, structurile celulare se mențin nealterate. Hiperlactatemia generată astfel este susceptibilă de ameliorare spontană deoarece efectul Pasteur (inhibiția glicolizei prin oxigen) asigură controlul reacției. Asemenea situații pot fi generate prin intensificarea glicolizei întîlnită în următoarele circumstanțe:

— exercițiu fizic intens;
— deficiență de glucozo-6-fosfatază;
— crize epileptice;
— administrare de glucagon, adrenalină (activează fosforilazele);

— administrare de glucoză ori fructoză i.v.;

— hipocapnie, alcaloză respiratorie sau alcaloză metabolică indusă prin administrare de bicarbonat sau THAM (activează fosfofructokinaza).

Concentrația acidului lactic poate să crească și în condițiile în care sistemul redox este modificat cu predominența formei reduse — așa cum se întîmplă în hipoxie. Creșterea lactatului nu se însoțește de o creștere paralelă a piruvatului, raportul acid lactic/acid piruvic sanguin crește mult față de valoarea normală la 10/1.

În asemenea situație, hiperlactatemia se însoțește de acidoză metabolică severă (acidoză lactică) cu evoluție gravă, adesea letală.

Ea se întîlnește în șocul de diverse cauze, care prin tulburările hemodinamice produce hipoxie celulară și alterarea structurilor celulare: șoc traumatic, șoc cardiogen, embolie pulmonară, hemoragii gastrointestinale, stări postoperatorii.

În funcție de raportul acid lactic/acid piruvic și potențialul de oxidoreducere, Huckabe (3; 4) a definit noțiunea „exces de lactat“ și a alcătuit o clasificare a acidozelor lactice.

După Huckabe, „excesul de lactat“ este determinat de următoarea formulă

$$\text{Exces lactat} = [L_n - L_0] - [P_n - P_0] \cdot \frac{L_0}{P_0}$$

În care L_n și P_n definesc valorile actuale pentru lactat și piruvat, iar L_0 și P_0 valorile normale teoretice ale lactatului și piruvatului.

Clasificarea lui Huckabe cuprinde două grupe:

A. Cu raport acid lactic/acid piruvic normal (sub 10), raport $\frac{NADH_2}{NAD}$ constant și exces de lactat nul.

Acidozele lactice încadrabile în grupa A sînt în genere moderate și reversibile spontan.

B. Cuprinde două subgrupe:

a) Acidoze lactice cu raport acid lactic/piruvic peste 10, index lactic pozitiv și potențial redox deviat în favoarea formei reduse. În această subgrupă, substratul fiziopatologic este reprezentat de hipoxia celulară prin alterarea hemodinamicii.

În această grupă sînt încadrabile acidozele lactice grave, întîlnite în șocul de diverse etiologii.

b) Acidoze lactice în care nu sînt evidente clinic elementele unei hipoxii celulare, nici tulburări hemodinamice. Indexul lactic este pozitiv, raportul acid lactic/acid piruvic este mai mare de 10, dar nu există modificări ale potențialului redox.

Această subgrupă cuprinde acidozele lactice supranumite „spontane“ sau idiopatice. Ele au evoluție severă, terminată prin deces în toate cazurile raportate de Huckabe.

Patogenie. Fiziopatologie. În geneza hiperlactatemiilor din acidoza lactică sînt incriminate următoarele mecanisme:

— supraproducție de lactat;

— diminuarea utilizării lactatului;

— asocierea celor două mecanisme.

Sursa hiperproducției de acid lactic își are originea în perturbarea metabolică din hipoxie, care antrenează tulburări ale sistemului fosforilării oxidative mitocondriale pe de o parte şi accelerează glicoliza anaerobă pe de alta.

Imposibilitatea regenerării NAD din $NADH_2$ în lanţul respirator menţine, ca singura posibilitate de geneză a NAD necesar perpetuării glicolizei, transformarea piruvatului în lactat.

Pe de altă parte, tulburările hemodinamice caracteristice şocului realizează o importantă hipoxie hepatică, ce ulterior va determina leziuni de necroză celulară hepatocitară (5).

Această suferinţă hepatică („ficatul de şoc") determină o diminuare a utilizării lactatului la acest nivel. Ficatul este principalul organ de utilizare şi metabolizare a lactatului în organism. În condiţiile hipoxiei ficatul nu numai că nu poate metaboliza lactatul produs în exces, dar el însuşi se transformă într-un „producător" de lactat (8).

Acidul lactic este un acid organic puternic. Avînd un pH de 3,8, el este complet disociat în lichidul extracelular.

Acumularea sa duce la instalarea unei acidoze metabolice, care o dată constituită scade debitul cardiac prin efectul inotrop negativ al ionilor de H^+ în exces şi deprimă responsivitatea vaselor periferice şi a cordului la acţiunea catecolaminelor endo- şi exogene, agravînd hipoxia celulară. Acidoza exercită, în plus, un efect direct asupra metabolismului hepatic inhibînd gluconeogeneza pornind de la lactat şi agravează hipoxia hepatică.

Pe de altă parte, datorită acidozei şi tulburărilor hemodinamice din şoc, se produce o hipersecreţie de hormoni de *stress* — în special catecolamine, care accelerează glicogenoliza hepatică şi musculară şi prin aceasta creşte producţia de acid lactic.

O dată instalată, acidoza metabolică, prin multitudinea efectelor vicioase ce le exercită, se autoperpetuează şi se agravează.

ACIDOZELE LACTICE DIABETICE

Frecvenţa acidozei lactice la diabetici este mult mai mare decît cea a unei asocieri întîmplătoare.

În diabetul zaharat necomplicat, valorile acidului lactic plasmatic, cît şi toleranţa la acid lactic, au fost găsite normale. Mult mai des este întîlnită acidoza lactică la diabeticii cu complicaţii, care prezintă un echilibru metabolic deficitar.

În funcţie de circumstanţele de apariţie, acidozele lactice la diabetici au fost împărţite în 3 categorii (6):

1. *Acidozele lactice spontane*, în care nu se constată o hipoxie celulară. În cazul în care se evidenţiază o cauză declanşantă, importanţa acesteia este subdimensionată în raport cu gradul acidozei metabolice.

2. *Acidozele lactice secundare* sînt consecinţa unei hipoxii celulare. Aceasta apare datorită tulburărilor hemodinamice în cadrul:

— şocului;
— infarctului de miocard;
— infarctului mezenteric;
— tulburărilor postoperatorii;
— septicemiilor.

3. *Acidozele lactice diabetice apărute în cursul tratamentului cu biguanide* (fenformin, metformin). Biguanidele împiedică gluconeogeneza hepatică și renală pornind de la lactat și piruvat și alte substanțe glucoformatoare (aminoacizi, glicerol) (1).

În patogeneza acidozei lactice induse prin biguanide, un loc favorizant îl ocupă insuficiența hepatică (fenforminul este parțial inactivat în ficat) și insuficiența renală, care permite acumularea medicamentului (eliminarea este renală atît pentru fenformin, cît și pentru metformin).

Marea majoritate a acidozelor lactice raportate sînt în legătură cu ingestia de fenformin, motiv care a dus la eliminarea sa din terapie în numeroase țări, dar și metforminul este citat în literatură în aproximativ 40 cazuri de acidoză lactică.

Cauze favorizante:

- Diabet evoluînd dezechilibrat;
- Infecții acute;
- Intoxicații;
- Cură de slăbire;
- Ingestie de alcool;
- Hemoragii masive;
- Șoc;
- Stări de deshidratare acută evoluînd cu oligo-anurie;
- Insuficiență renală;
- Insuficiență hepatică.

Tablou clinic. Evoluția clinică este caracterizată prin acidoză metabolică severă cu evoluție rapidă.

Colapsul cardiovascular se însoțește de anurie. Decesul se produce de cele mai multe ori datorită colapsului ireversibil terminat prin stop cardiorespirator.

În unele cazuri, se poate evidenția un stadiu prodromal de durată variabilă, de la cîteva ore la cîteva zile, caracterizat prin astenie musculară extremă progresivă, dureri abdominale și vărsături.

Acest stadiu nu are nimic caracteristic și de cele mai multe ori nu este recunoscut ca atare.

Acidoza lactică constituită se caracterizează prin: tulburări de conștiență în grade variate mergînd pînă la comă; tendință la colaps vascular sau colaps vascular; oligo-anurie; deshidratare extracelulară sau globală; polipnee amplă, acidotică; hipotermie; sindrom hemoragic; astenie musculară extremă; dureri abdominale, grețuri, vărsături.

Examene paraclinice. Acidoză metabolică cu gaură anionică* mai mare de 20 mEq/l, neexplicată prin corpi cetonici sau acumularea altor anioni (salicilat, fosfat, sulfat, formiat, nitrat, penicilină, carbenicilină). pH-ul sanguin este de obicei scăzut sub 7,10. Glicemia poate fi crescută, dar cel mai adesea nu atinge valorile întîlnite în coma diabetică cetoacidozică. Electroliții plasmatici nu prezintă modificări semnificative.

---

* In mod normal, suma anionilor este egală cu suma cationilor din plasmă. Intre sursa principalilor cationi ($Na^+ + K^+$) și a principalilor anioni ($Cl^- + HCO_3^-$) din plasmă există o diferență „normală“ de 16 mEq/l denumită „gaură anionică“, ce se explică prin concentrația anionilor nemăsurați (ceilalți anioni afară de Cl^- și HCO_3^-). O gaură anionică mai mare de 20 mEq/l, care se manifestă prin scăderea concentrației HCO_3^-, este întîlnită în acidoza metabolică.

Dozarea acidului lactic arată, în genere, valori peste 4 mEq/l.

Într-un număr important de cazuri se asociază o coagulopatie de consum.

Diagnosticul pozitiv se sprijină pe următoarele elemente:

— Acidoză metabolică severă cu tulburări de conștiență de intensitate variabilă mergînd pînă la comă, însoțită de colaps cardiovascular greu reductibil, care se însoțește de oligo-anurie.

— Evidențierea unei găuri anionice mai mari de 20 mEq/l, care nu poate fi explicată prin acumularea altor anioni decît cel de lactat.

— Lipsa mirosului acetonemic al respirației și absența corpilor cetonici urinari sau discrepanța mare dintre intensitatea acidozei metabolice și cantitatea redusă de corpi cetonici urinari impune diferențierea de coma cetoacidozică diabetică, cu care de altfel este confundată frecvent, și obligă la dozarea acidului lactic și piruvic în urma căreia diagnosticul poate fi stabilit cu certitudine.

— Dozarea acidului lactic și piruvic se efectuează de preferință în sîngele arterial. Se poate preleva și sînge venos cu condiția să nu se folosească garoul (crește lactacidemia și apar valori fals mărite). După recoltare, sîngele va fi deproteinizat imediat cu acid tricloracetic (sau acid percloric ori metafosforic), după care se păstrează la frigider pînă se efectuează dozarea (la temperatura camerei, lactacidemia crește).

Dozarea se poate efectua prin metoda chimică sau enzimatică (5).

Lactatul produs endogen este reprezentat aproape în totalitate sub forma izomerului levogir: L(+) lactat. Metoda enzimatică este stereospecifică și măsoară numai izomerul L(+). Metoda chimică dozează atît izomerul L(+) cît și izomerul D(—). Cele două metode dau rezultate similare [cu excepția cazurilor rare de acidoză lactică cu D(—) lactat], întrucît cantitatea de D(—) lactat, în condiții obișnuite, este neglijabilă[*]. Valori normale: Ac. lactic 8—17 mg% (0,9—1,9 mEq/l); Ac. piruvic = 1,1—1,5 mg% (0,12—0,17 mEq/l).

Evoluția și prognosticul acidozei lactice sînt dictate de natura tulburărilor biochimice.

În cazul în care acidoza lactică este de tip A (cu raport lactat/piruvat normal, index lactic nul și potențial redox nemodificat), evoluția este relativ benignă cu echilibrare metabolică în cvasi totalitatea cazurilor.

În cazul acidozelor lactice de tip B și mai ales subgrupului b (idiopatică sau spontană) evoluția este severă cu acidoză metabolică și colaps vascular rezistente la tratament. Decesul se produce, de cele mai multe ori, în colaps cardiovascular cu stop cardiorespirator.

Cu toată terapia modernă, mortalitatea, care în trecut atingea 100%, se menține încă destul de ridicată, în jur de 30% (1).

---

[*] Recent au fost descrise cîteva cazuri de acidoză lactică prin D(—) lactat (10; 9). Pacienții au prezentat în comun scurtarea chirurgicală a intestinului (*by-pass* jejunoileal, rezecție intestinală pentru infarct mezenteric etc.). În cazurile în care a fost studiată flora intestinală s-a evidențiat preponderența florei anaerobe, reprezentată în principal de eubacterii, lactobacili și bifidobacterii, răspunzătoare de producerea unei cantități mari de acid D(—) lactic, care, absorbit în circulație, induce acidoza metabolică deoarece, în organismul mamiferelor, acidul D(—) lactic nu este metabolizabil. Întreruperea ingestiei alimentare și instituirea alimentației parenterale a dus la dispariția simptomatologiei. Administrarea perorală de neomicină sau vancomicină a dus la vindecare în toate cazurile.

Tratamentul acidozei lactice este simptomatic, deoarece pînă în prezent nu dispunem de mijloace specifice capabile să împiedice producția de acid lactic o dată declanșată. Deocamdată, cel mai bun mijloc de combatere rămîne profilaxia, în cadrul căreia se combat cauzele favorizante: ingestia de alcool, infecțiile acute, tulburările hemodinamice capabile să antreneze o hipoxie tisulară.

În ceea ce privește tratamentul cu biguanide, referindu-ne la metformin (Meguan), care este folosit la noi, el trebuie prescris în condițiile unei indicații precise: diabetici supraponderali, fără hepatopatii active sau insuficiență renală ori hepatică.

În cazul în care există o afecțiune acută, fie infecțioasă, fie de altă natură, capabilă să determine o stare de deshidratare cu oligo-anurie (care favorizează acumularea medicamentului), conduita corectă este de a renunța temporar la tratamentul cu Meguan în favoarea tratamentului cu insulină.

Tratamentul curativ vizează patru obiective majore:

1. Prevenirea sau combaterea colapsului cardiovascular.
2. Combaterea acidozei metabolice.
3. Corectarea anoxiei tisulare.
4. Îndepărtarea lactatului existent.

1. *Prevenirea sau reducerea colapsului* este de importanță extremă, deoarece acesta reprezintă modalitatea obișnuită de deces în acidoza lactică. Insuficiența circulatorie, prin hipoxia consecutivă, agravează acidoza care, la rîndul ei, agravează insuficiența circulatorie.

Se asigură o hidratare corectă, volumul sanguin este refăcut cu plasmă, sînge, soluții macromoleculare, se administrează hemisuccinat de hidrocortizon în doze mari.

Agenții cu efect alfa-mimetic sînt contraindicați, deoarece prin creșterea rezistenței vasculare periferice accentuează hipoxia și se agravează acidoza lactică. Se preconizează tratamentul cu beta-mimetice (izoproterenol), care cresc perfuzia hepatică și renală și au efect inotrop pozitiv, mărind debitul cardiac fără a crește rezistența vasculară periferică.

La acest tratament, se pot asocia medicamente cu acțiune alfa-litică (Hydergine), care reduc rezistența vasculară periferică, permițînd irigație tisulară adecvată. Relativ recent au fost comunicate rezultate favorabile în cazul unei acidoze lactice „idiopatice“ prin tratament vasodilatator cu nitroprusiat de sodiu (12). În acest caz însă, pacientul a evoluat cu cifre normale ale tensiunii arteriale (nitroprusiatul de sodiu produce scăderea tensiunii arteriale).

În cazul în care este necesar, se vor administra tonicardiace.

2. *Combaterea acidozei metabolice* se face, de elecție, prin administrarea bicarbonatului de sodiu. Deși nu există o conduită unanim acceptată în ceea ce privește cantitatea și ritmul de administrare al soluției alcaline, considerăm că acestea vor fi apreciate, de la caz la caz, în funcție de rezistența acidozei la tratament (certă în acidoza lactică), de starea hemodinamică și a fibrei miocardice. Deși bicarbonatul este superior altor soluții alcaline în tratamentul acidozei lactice, în cazul în care se asociază o hipernatriemie se preferă THAM. În genere, cantitatea de soluție de bicarbonat folosită în tratamentul acidozei lactice este mare, atingînd în unele cazuri 2 000 ml și peste, din sol. 14‰. Nu se adminis-

trează lactat de sodiu, deoarece în această situație anionul lactat nu este metabolizat și se acumulează, agravînd acidoza.

3. *Corecția anoxiei tisulare* se obține prin combaterea colapsului și asigurarea unei perfuzii tisulare eficiente. Oxigenoterapia este utilă.

4. *Îndepărtarea lactatului existent* s-a încercat, de cele mai multe ori fără succes, prin administrarea de albastru de metilen. Fundamentarea fiziopatologică a acestui tratament a plecat de la experiențele *in vitro*, în care albastrul de metilen oxidează $NADH_2$ și îl transformă în NAD.

Experimental, a fost raportat la animalul de experiență reducerea lactatului prin administrare de dicloracetat (11), activator al piruvatdehidrogenazei. Experiența clinică privind administrarea sa în acidoza lactică la om lipsește și, în plus, există rețineri legate de toxicitatea potențială în folosirea sa pe termen lung (2).

S-a folosit cu succes, în unele cazuri, dializa peritoneală cu soluții de acetat sau hemodializă. Avantajele metodei constau în îndepărtarea excesului de lactat și posibilitatea administrării bicarbonatului fără riscul supraumplerii patului vascular și al decompensării cardiace.

Assan utilizează furosemidul în scopul provocării diurezei cu scopul de a realiza două obiective: combaterea anuriei, care limitează mult lupta împotriva acidozei și a hiperkaliemiei, deoarece în această situație mecanismele de compensare renală sînt anulate; în subsidiar, prin asigurarea diurezei abundente, se asigură o oarecare eliminare a lactatului prin urină (5).

BIBLIOGRAFIE — Acidoza lactică

1. **Assan R.** — Acidose lactique 1980, La Nouv. Press. Méd., 1980, 44, 331—335.
2. **Cohen R. D., Iles R. A.** — Dichloroacetate and the treatment of lactic acidosis, N. Engl. J. Med., 1978, **298,** 1 364.
3. **Huckabe W. E.** — Lactic Acidosis, Am. J. Cardiol., 1963, 12, 663—666.
4. **Huckabe W. E.** — Abnormal resting blood lactate, Am. J. Med., 1961, **30,** 833—848.
5. **Larcan A., Lambert H.** — L'acidose lactique. À propos de 42 observations collectées dans un service de réanimation, Journ. Ann. Diabet. Hôtel-Dieu, Flammarion, Paris, 1976, 99—123.
6. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, București, 1977.
7. **McMurray W. C.** — Essentials of Human Metabolism, Harper & Row Publishers, New York, 1977.
8. **Oliva P.** — Lactic acidosis. Am. J. Med., 1970, 48, 209—225.
9. **Oh M. S., Phelps R. K., Traube M.** and others — D-lactic acidosis in a man with the short bowel syndrome, N. Engl. J. Med., 1979, **301,** 249—252.
10. **Stolberg L., Rolfe R., Gitlin W. and others** — D-lactic acidosis due to abnormal gut flora: Diagnosis and treatment of two cases, N. Engl. J. Med., 1982, 306, 1 344—1 348.
11. **Stacpoole P. W., Moore G. W., Kornhauser D. M.** — Metabolic effects of dichloroacetate in diabetes and hyperlipoproteinemia, N. Engl. J. Med., 1978, **298,** 526—530.
12. **Taradash M. R., Jacobson L. B.** — Vasodilator therapy of idiopatic lactic acidosis, N. Engl. J. Med., 1975, **293,** 468—471.

COMPLICAŢIILE CRONICE ALE DIABETULUI ZAHARAT

MACROANGIOPATIA DIABETICĂ

Noţiunea de angiopatie diabetică are o sferă largă, incluzînd toate alterările vasculare secundare tulburărilor metabolice produse de carenţa absolută sau relativă de insulină. Se insistă mai mult asupra microangiopatiei (alterarea vaselor mici) şi a macroangiopatiei (alterarea pereţilor vasculari ai vaselor mari), deşi o interesare la fel de importantă o pot avea şi vasele medii. Datorită caracterului ubicvitar al modificărilor vasculare de-a lungul evoluţiei diabetului, la un bolnav pot fi întîlnite în acelaşi timp atît micro-, cît şi macroangiopatia (deşi prima apare mai frecvent la bolnavul tînăr, iar a doua la adultul peste 40 de ani).

Macroangiopatia diabetică este strîns legată clinic şi patogenic de ateroscleroza vaselor mari, întîlnită şi la nediabetici. Particularităţile macroangiopatiei diabetice sînt mai ales de ordin cantitativ, nu calitativ. Aceste diferenţe sînt legate de frecvenţa, extinderea şi precocitatea instalării leziunilor aterosclerotice la bolnavii cu diabet. Frecvenţa leziunilor aterosclerotice găsite de Bell (3) pe 2 529 necropsii este de 49,3% la diabetici faţă de 24,5% la nediabetici. Steams găseşte o ateroscleroză coronariană de 74% faţă de 37% la nediabetici (cit. de 8).

Din cercetările noastre (8; 10) interesarea coronariană este prezentă la 48% din diabetici faţă de 24% la nediabetici, iar pe 1 809 cazuri, arteriopatia diabetică a fost găsită la 20,9% din cazuri, în raport cu 2% la nediabetici. În sfîrşit, leziunile aterosclerotice cerebrale se întîlnesc la diabetici pe lotul nostru la 10,2%, iar pe lotul lui Voiculescu (12) la 11,7% din cazuri. Statistica „Joslin" din Boston (cit. de 8) consideră că macroangiopatia a constituit cauza de mortalitate la 77,0% din cazuri pe o perioadă urmărită timp de 5 ani (53,3% accidente coronariene; 12,4% accidente cerebrale; 1,3% ischemie periferică). Cercetări recente făcute pe o perioadă de 40 de ani la Centrul de diabet, nutriţie şi boli metabolice din Bucureşti (1942—1982), pe un număr de 41 000 cazuri, arată că mortalitatea prin accidente cardiovasculare a crescut de la 29% în 1942 la peste 65% în 1982. Leziunile de tip aterosclerotic interesează la acelaşi bolnav două sau mai multe sectoare vasculare. Ele apar la o vîrstă mai tînără, cu aproximativ 10 ani mai devreme decît la nediabetici; excepţie face infarctul miocardic, care la diabetici nu se găseşte mai frecvent înainte de vîrsta de 40 de ani.

Fiziopatologie. În fig. III B.33 redăm schema generală a aterosclerozei, care cuprinde factorii de risc aterogen şi principalele sectoare structural-funcţionale parietoarteriale implicate în procesul de aterogeneză (8).

Începînd cu perioada vieţii intrauterine şi continuînd după naştere tot timpul vieţii, factorii de risc aterogen acţionează asimetric şi asincron asupra celor patru sectoare structurale funcţionale parietoarteriale: sectorul endotelial, sectorul lipidic, sectorul trombocite-coagulare-fibrinoliză, sectorul conjunctival. Fără a se putea încă preciza care este sectorul iniţial afectat („early lesion") s-a demonstrat:

— prezenţa stării de hiperpermeabilitate endotelială, care facilitează penetraţia unor compuşi plasmatici în peretele arterial;

— excesul lipidic parietoarterial, care induce depozitarea în special a colesterolului la acest nivel;
— trombogeneza murală sau luminală;
— inducerea sclerogenezei.

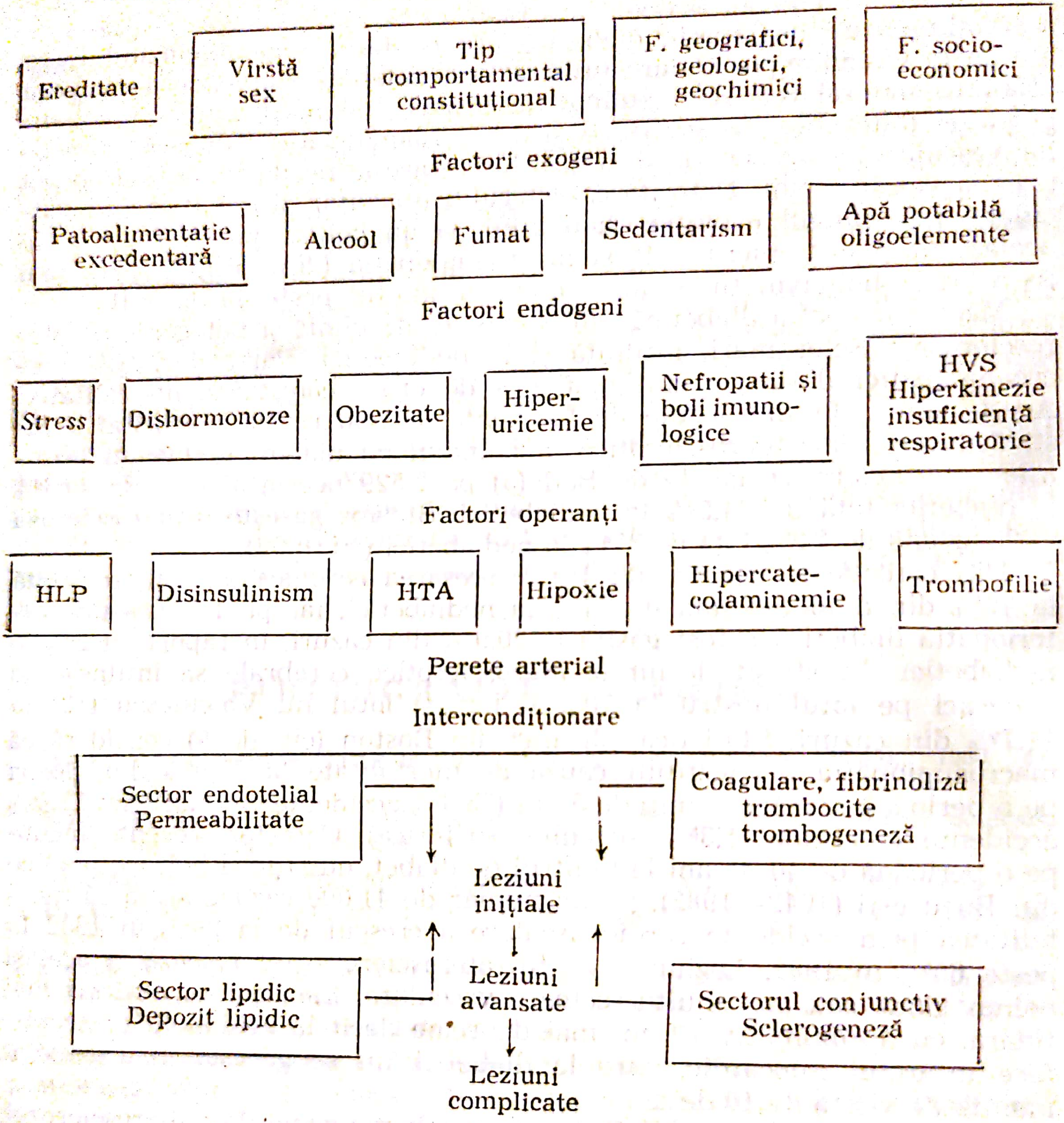

Ereditate
Vîrstă sex
Tip comportamental constituțional
F. geografici, geologici, geochimici
F. socio-economici
Factori exogeni
Patoalimentație excedentară
Alcool
Fumat
Sedentarism
Apă potabilă oligoelemente
Factori endogeni
Stress
Dishormonoze
Obezitate
Hiper-uricemie
Nefropatii și boli imuno-logice
HVS Hiperkinezie insuficiență respiratorie
Factori operanți
HLP
Disinsulinism
HTA
Hipoxie
Hipercate-colaminemie
Trombofilie
Perete arterial
Interconditionare
Sector endotelial Permeabilitate
Coagulare, fibrinoliză trombocite trombogeneză
Leziuni inițiale
Leziuni avansate
Sector lipidic Depozit lipidic
Sectorul conjunctiv Sclerogeneză
Leziuni complicate

Fig. III B.33 — Factori bioecologici și socioeconomici fundamentali implicați în procesul de aterogeneză.

Sclerogeneza reprezintă stigmatul *princeps*, care definește de fapt leziunile aterosclerotice constituite, tot așa cum, în cea mai mare parte a cazurilor, trombogeneza este cauza manifestărilor clinice ale bolii.

Ca o particularitate histologică a plăcii de aterom, la diabetici ar fi existența mai mare a unor procente de fosfolipide, colesterol esterificat, mucopolizaharide și glicoproteine. De asemenea, activitatea beta-glicuronidazei este mai crescută la diabetici (enzimă ce participă la metabolizarea și înlăturarea din peretele vascular a mucopolizaharidelor).

Un aspect important al relației macroangiopatie diabetică—ateroscleroză reiese din studiul secreției de insulină și al tulburărilor de glicoreglare. Se știe că după vîrsta de 40 de ani valorile „normale" ale glicemiei cresc, frecvența curbelor de hiperglicemie provocată de tip diabetic este mai mare. Aceeași frecvență se întîlnește la vîrste mai mici atunci cînd există o leziune aterosclerotică. Incidența tulburărilor de glicoreglare variază, în boala coronariană, între 35 și 76%. În infarctul de miocard, alterarea toleranței la glucide este frecvent întîlnită, situîndu-se în jurul a 60%. Deși reacțiile de tip adrenergic și corticosuprarenalian au un rol mare, în cea mai mare parte este vorba de un diabet zaharat sau o STG. Paralel cu alterarea metabolismului glucidic se găsește și o modificare a lipidelor plasmatice. După Falsetti (6), asocierea STG cu tulburarea metabolismului lipoproteinelor plasmatice se întîlnește la 91% din cazurile cu boală coronariană.

— Încă din 1970, Butterfield (4) afirma despre insulină că este unul din factorii majori în aterogeneză.

Frecvența mare a aterosclerozei la diabetici poate fi explicată prin mai multe mecanisme, dintre care hiperinsulinismul are un rol important. Creșterea insulinemiei plasmatice observată în diabetul de tip II duce la alterări ale metabolismului glucidic și lipidic (fig. III B.34).

Aterogenitatea hiperinsulinismului s-ar explica prin stimularea endoteliocontracției, creșterea depozitelor lipidice intraparietale, inducerea hiperactivității lipoproteinelor, afectarea sectorului „coagulare-trombocite-fibrinoliză", lezarea sectorului conjunctiv (prin stimularea proliferării celulelor musculare netede) și creșterea sintezei glicozaminoglicanilor, glicoproteinelor și glicogenului (8).

— Alterarea metabolismului lipidic este al doilea factor important care întreține legătura diabet-ateroscleroză. În tabloul biologic al diabetului, modificările lipidelor plasmatice ocupă un loc deosebit. Mecanismul apariției lor este complex, ele putînd fi expresia atît a unui exces, cît și a unei insuficiențe de insulină. În mod fiziologic, atunci cînd secreția de insulină este normală, ritmul de sinteză al trigliceridelor și colesterolului în ficat și peretele arterial, precum și efectul lipogenetic în țesutul adipos sînt în echilibru cu procesul invers de degradare și înlăturare a lor. Dacă ritmul de sinteză lipidică crește, așa cum se pare că se petrece în hiperinsulinism, efectele posibile sînt dislipemia, obezitatea, lipogeneza crescută în țesutul adipos și ateroscleroza.

În hipoinsulinism, se observă o dislipidemie caracterizată prin creșterea AGL (consecință a lipolizei), a trigliceridelor și a colesterolului (consecință a absenței efectului lipogenetic).

— Tulburările de coagulabilitate, adezivitate și agregare trombocitară, precum și cele legate de activitatea fibrinolitică a plasmei sînt legate de controlul diabetului și în special de metabolismul lipidic (fig. III B.35).

Excesul de lipide existent în diabet modifică adezivitatea și agregările plachetare. Scăderea toleranței la glucide scade și activitatea fibrinolitică (8; 10).

— Rolul hiperglicemiei în apariția macroangiopatiei este bine stabilit astăzi. Hiperglicemia forțează căile insulinoindependente de metabolizare a glucozei: 1. calea „poliol" (a sorbitolului și a fructozei) și 2. ca-

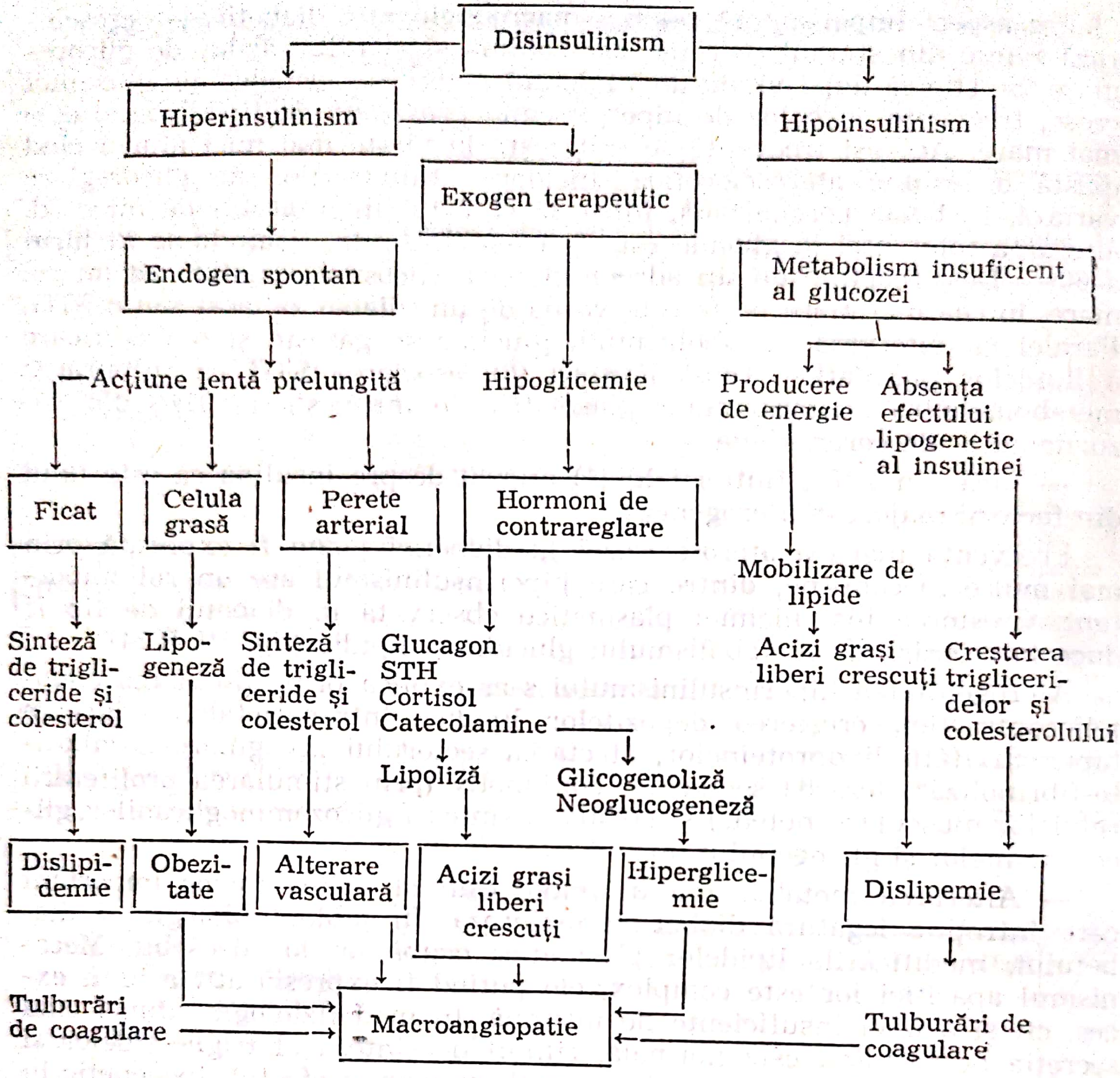

Disinsulinism
Hiperinsulinism
Hipoinsulinism
Exogen terapeutic
Endogen spontan
Metabolism insuficient al glucozei
Acțiune lentă prelungită
Hipoglicemie
Producere de energie
Absența efectului lipogenetic al insulinei
Ficat
Celula grasă
Perete arterial
Hormoni de contrareglare
Mobilizare de lipide
Sinteză de trigliceride și colesterol
Lipogeneză
Sinteză de trigliceride și colesterol
Glucagon
STH
Cortisol
Catecolamine
Acizi grași liberi crescuți
Creșterea trigliceridelor și colesterolului
Lipoliză
Glicogenoliză
Neoglucogeneză
Dislipidemie
Obezitate
Alterare vasculară
Acizi grași liberi crescuți
Hiperglicemie
Dislipemie
Tulburări de coagulare
Macroangiopatie
Tulburări de coagulare

Fig. III B.34 — Raporturile dintre efectele metabolice ale tulburărilor de secreție insulinică și macroangiopatie.

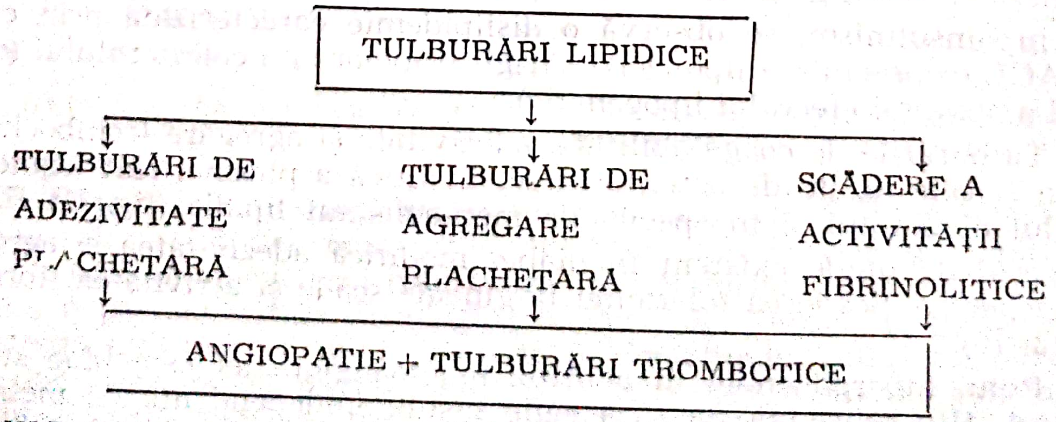

TULBURĂRI LIPIDICE
TULBURĂRI DE ADEZIVITATE PLACHETARĂ
TULBURĂRI DE AGREGARE PLACHETARĂ
SCĂDERE A ACTIVITĂȚII FIBRINOLITICE
ANGIOPATIE + TULBURĂRI TROMBOTICE

Fig. III B.35 — Relația dintre tulburările lipidice și cele ale coagulabilității sanguine.

lea ciclului acidului glicuronic. Fiecare din ele poate participa la patogenia angiopatiei diabetice.

Calea „poliol“ este compusă din doi alcooli polihidrici (sorbitolul şi fructoza), a căror formare este mediată de două enzime: aldozoreductaza şi sorbitoldehidrogenaza (fig. III B.36).

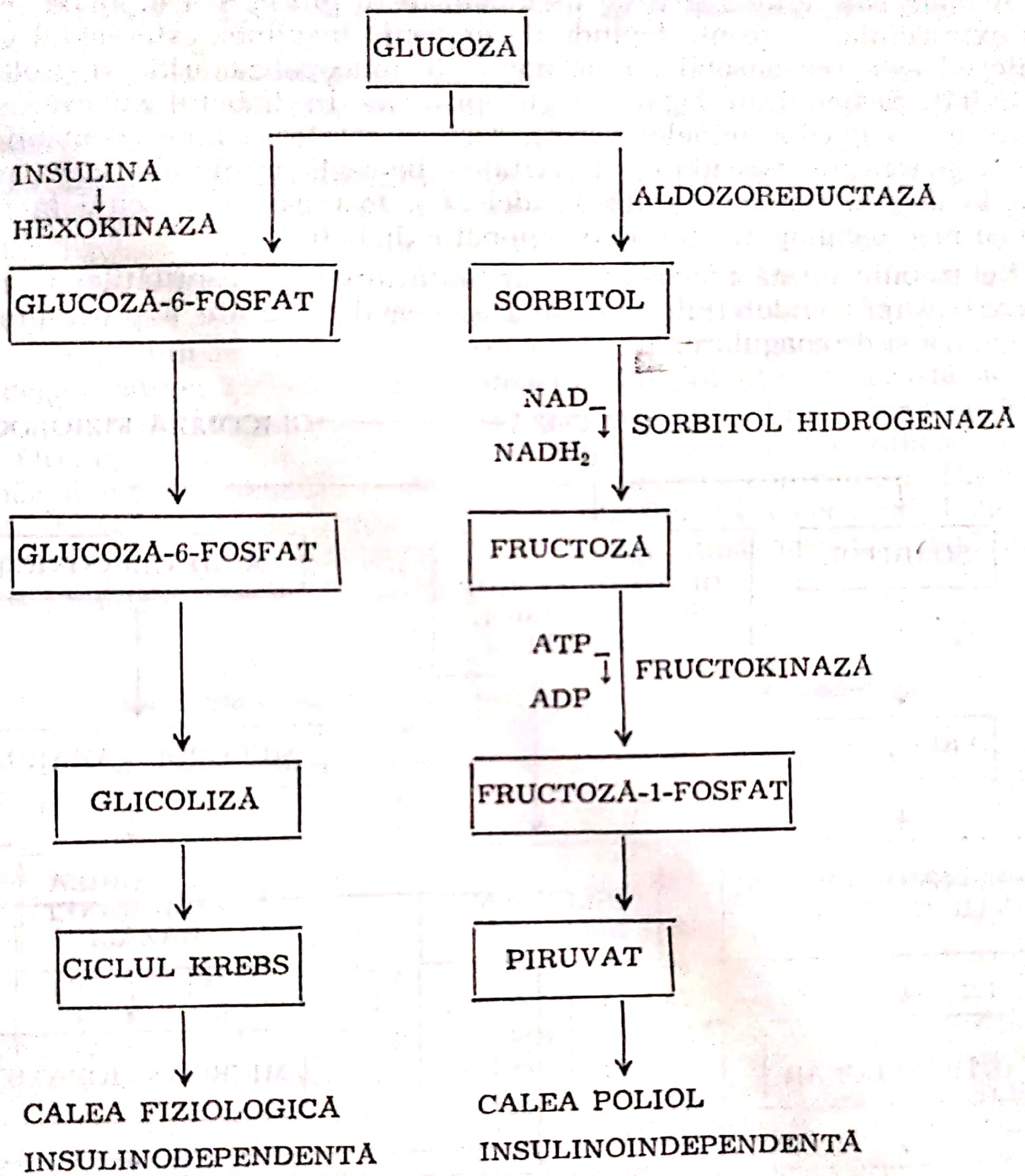

GLUCOZA
INSULINA
HEXOKINAZA
ALDOZOREDUCTAZA
GLUCOZA-6-FOSFAT
SORBITOL
NAD
NADH$_2$
SORBITOL HIDROGENAZA
GLUCOZA-6-FOSFAT
FRUCTOZA
ATP
ADP
FRUCTOKINAZA
GLICOLIZA
FRUCTOZA-1-FOSFAT
CICLUL KREBS
PIRUVAT
CALEA FIZIOLOGICA INSULINODEPENDENTA
CALEA POLIOL INSULINOINDEPENDENTA

Fig. III B.36 — Blocarea relativă a căii fiziologice a metabolismului glucozei duce la activarea căii „poliol“.

Aldozoreductaza mediază transformarea glucozei în sorbitol, iar sorbitoldehidrogenaza mediază transformarea sorbitolului în fructoză. Această cale nu necesită prezenţa insulinei fiind forţată atunci cînd concentraţia glucozei creşte în spaţiul extracelular (normal este de 1%, putînd creşte pînă la 10%). Calea „poliol“ este activă numai în ţesuturile care conţin cele două enzime: cristalinul, unele celule nervoase, teaca Schwann şi peretele arterelor mari. Pătrunzînd destul de greu prin membranele celulare, acești metaboliți se acumulează în celule, unde creează o hiperosmolaritate cu consecință directă: hiperhidratare celulară, degenerescență hidropică și apoi moartea celulei. Așa se explică cataracta la vîrstnici și la bolnavii cu diabet, neuropatia diabetică și macroangiopatia diabetică.

A doua cale alternativă de metabolizare a glucozei acumulată în exces extracelular, care nu depinde de prezența insulinei, este acidul glicuronic; el este responsabil de formarea de mucopolizaharide și producția de unități carbohidrate legate de glicoproteine. În diabetul zaharat, există o creștere a glicoproteinelor serice, care se corelează bine cu manifestările degenerative vasculare. Activitatea beta-glicuronidazei (care participă la degradarea mucopolizaharidelor) a fost găsită crescută în cazurile cu macroangiopatie și microangiopatie diabetică.

Nu trebuie uitată nici acțiunea iritantă directă a cantităților mari de glucoză asupra endoteliului vascular și cea de alterare a procesului de fibrinoliză și de coagulare.

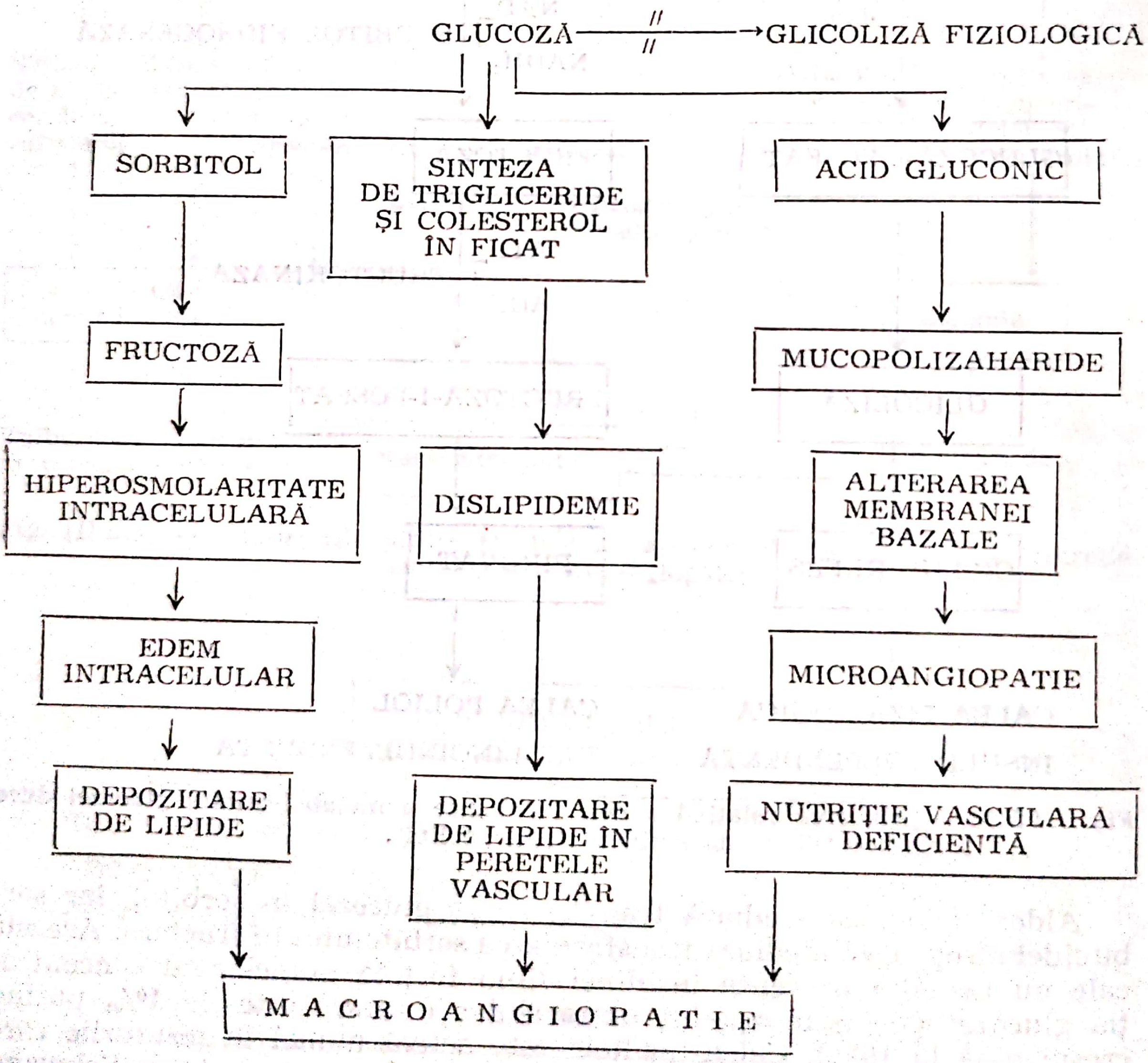

GLUCOZĂ
GLICOLIZĂ FIZIOLOGICĂ
SORBITOL
SINTEZA DE TRIGLICERIDE ȘI COLESTEROL ÎN FICAT
ACID GLUCONIC
FRUCTOZĂ
MUCOPOLIZAHARIDE
HIPEROSMOLARITATE INTRACELULARĂ
DISLIPIDEMIE
ALTERAREA MEMBRANEI BAZALE
EDEM INTRACELULAR
MICROANGIOPATIE
DEPOZITARE DE LIPIDE
DEPOZITARE DE LIPIDE ÎN PERETELE VASCULAR
NUTRIȚIE VASCULARĂ DEFICIENTĂ
MACROANGIOPATIE

Fig. III B.37 — Căile alternative de metabolizare a glucozei, apărute datorită blocării relative a căii fiziologice.

În fig. III B.37 sînt redate căile metabolice alternative. Aceste căi cu potențial aterogenetic posedă numeroase legături cu alți factori metabolici sau cu tulburări endocrine asociate, în special ale secreției de cortisol și STH. La rîndul lor, acestea sînt secundare unor factori de mediu, deficiențe alimentare, *stress*-uri fiziologice și psihice, sedentarism etc. (8).

MANIFESTĂRI CARDIACE ALE MACROANGIOPATIEI

Studiul de la Framingham a arătat că riscul de a face o arterioscleroză clinic manifestă este de 2—3 ori mai crescut la diabetici decît la nediabetici.

Cardiopatia ischemică întîlnită pe lotul studiat de noi la 48% din cazuri (46,9% la bărbați și 49% la femei) față de 24,7% la lotul martor (23,3% bărbați și 26,1% femei) este în general diferențiată statistic de lotul martor mai ales după 40 de ani la bărbat și 50 de ani la femeie. După Lestradet, înainte de 25 de ani nu există modificări ECG. Dezechilibrul diabetului în timp are un rol important în instalarea complicațiilor degenerative, iar episoadele cetoacidozice potențează această acțiune nocivă; această interdependență este mai evidentă după vîrsta de 60 de ani. Oricum însă, frecvența afectării coronariene rămîne ridicată la un număr mare de diabetici, indiferent de eficiența controlului. Dacă sub vîrsta de 40 de ani nu se poate deosebi o influență a vechimii diabetului asupra frecvenței complicațiilor coronariene, după această vîrstă apare foarte evidentă (tabelul III B.29).

Tabelul III B.29

Incidența complicațiilor coronariene în funcție de vechimea diabetului și vîrsta bolnavului

Vîrstă		40		40—49		50—59		60—69		70 >		*Total*	
Modificări ECG		+	—	+	—	+	—	+	—	+	—	+	—
Vechime diabet (ani)	0—5	7	34	17	46	64	102	70	82	25	15	183	279
	%	17		26,9		38,5		46		62		39,6	
	6—10	3	20	5	27	36	53	47	42	32	10	124	162
	%	13		15,6		40,4		53,3		76,1		43,3	
	>10	3	15	3	7	27	27	65	42	40	26	138	117
	%	16,6		30		50		60		60,6		54,1	

+ cu modificări ECG — fără modificări ECG

Tratamentul administrat diabeticului pare că ar avea și el un rol. Studiul efectuat de „University Diabetes Program-UDP“ în S.U.A. a subliniat încă din 1970 acest lucru în privința tolbutamidului. Deși contestat la început, din ce în ce mai mulți autori îl admit astăzi, cel puțin pentru o parte din medicamente (biguanidele).

Există mai multe tipuri de leziuni cardiace în diabetul zaharat:

— cardiopatia ischemică (cardioscleroza, miocardoscleroza), consecință a macroangiopatiei (ateroscleroză coronariană). Infarctul miocardic mai frecvent de 2—3 ori decît la nediabetici are drept cauză principală o arterioscleroză stenozantă a ramurilor mari coronariene epicardice. Mai pot fi luate în discuţie şi modificări ale hemostazei întrucît la diabetici activitatea fibrinolitică este scăzută şi fibrinogenul este adesea crescut, factori care pot favoriza formarea de trombi obstruanţi. Durerea scăzută sau absentă în infarctele la diabetici s-ar datora unor leziuni ale nervilor aferenţi conductori ai excitaţiei dureroase (Faerman). Şi recidivele de infarct sînt mai frecvente la diabetici. Infarctul miocardic evoluează mai grav la diabetici astfel că şansele de supravieţuire sînt net mai reduse. În general numai circa 38% din diabetici depăşesc 5 ani după primul infarct şi numai 11% după al doilea infarct. Gravitatea prognosticului se datoreşte şi microangiopatiei periferice care împiedică dezvoltarea unei circulaţii colaterale eficiente cît şi scăderii nutriţiei miocardului consecutive, sau, mult mai rar, consecutive depunerilor de glicogen, fier etc.

— Riscul de a face o insuficienţă cardiacă congestivă este crescut la diabetici. Deşi nu sînt comunicate pînă în prezent rezultate care să exprime sub raport cantitativ exact frecvenţa fiecărui tip, se consideră că macroangiopatia coronariană este dominantă, cel puţin din punct de vedere clinic.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Numeroase cercetări atestă existenţa unei STG în hipertensiunea arterială. Astfel, Tcherdakoff (cit. de 8) găseşte o incidenţă de 7,5% a tulburărilor de glicoreglare la hipertensivi faţă de 1,78% în populaţia generală. Claude (cit. de 8) găseşte creşteri ale glicemiei în funcţie de TA sistolică. Cercetările noastre au pus în evidenţă că 28% dintre diabetici sînt hipertensivi (54% bărbaţi şi 46% femei). Frecvenţa maximă este între 50—60 de ani (32%) şi mai crescută la diabeticii de peste 10 ani vechime; 55% dintre diabeticii hipertensivi erau şi obezi. Dintre diabeticii hipertensivi, numai 25% pnezentau HTA secundară (16% pielonefrită şi 9% sindrom Kimmelstiel — Wilson), restul de 75% fiind cu HTA esenţială (8).

Unele medicamente antihipertensive influenţează metabolismul glucidic şi nu sînt indicate la diabeticii hipertensivi. Astfel tiazidele scad toleranţa la glucide, iar beta-blocantele pot estompa o hipoglicemie, ele împiedicînd apariţia simptomelor tipice ale hipoglicemiei (tahicardie, transpiraţii); a fost discutată şi o inhibare de către beta-blocante a secreţiei de insulină.

MANIFESTĂRI PERIFERICE ALE MACROANGIOPATIEI DIABETICE

Macroangiopatia periferică (arteriopatia diabetică) reprezintă una din complicaţiile cronice severe ale diabetului. Frecvenţa a crescut în mod impresionant în perioada postinsulinică, ea survenind între 10—63% din totalul populaţiei diabetice. Într-o cercetare bine documentată, a fost găsită în 20,9% (7; 8). Dacă se ţine seama că printre bolnavii cu arteriopatie „aterosclerotică" un număr de 10—40,6% prezintă o STG accentuată, care se transformă în următorii ani într-un procent crescut în diabet zaharat, reiese că această complicație se găsește la un număr și mai mare de diabetici. Oricum, față de frecvența de 2‰ a aterosclerozei obliterante a membrelor inferioare în sînul populației generale, reiese că procentul este de 10 ori mai frecvent. Se întîlnește după Aron într-o proporție de 10/1 la sexul masculin față de cel feminin (8). În statistica noastră, proporția a fost de 53,6% bărbați față de 46,4% femei. Înainte de vîrsta de 40 de ani, apare în procente de pînă la 5%, iar între 40—60 ani pînă la 39%, restul fiind peste 60 ani (11). În statistica noastră, sub 40 de ani frecvența a fost 3,2%. Incidența maximă la ambele sexe am găsit-o peste 50 de ani și mai ales după 60 de ani. Apare frecvent în perioada „presimptomatică" a diabetului de tip II. În statistica noastră, această situație s-a găsit în 10,4% din cazuri. Dezechilibrul diabetului are un rol important, fiind găsit la 66% din cazuri. Obezitatea, dislipidemia primară sau secundară, tabagismul au de asemenea un rol favorizant. Rolul poate cel mai important îl are tratamentul incorect al bolii și stările prelungite de dezechilibru.

Localizarea macroangiopatiei diabetice este preponderentă la membrele inferioare. Deseori (50% din cazuri) se asociază și cu coronaropatia.

Aspecte anatomoclinice. Se cunosc astăzi mai multe stadii de evoluție a tulburărilor ischemice:

— Stadiul I — compensare circulatorie completă; se constată numai lipsa pulsațiilor arteriale periferice sau diminuarea lor determinată oscilometric sau oscilografic.

— Stadiul II — compensare la repaus; apare fenomenul de claudicație intermitentă.

— Stadiul III — decompensare la repaus: durerile survin chiar în repaus sau noaptea, sînt prelungite și se calmează uneori prin atîrnarea membrelor sub nivelul corpului.

— Stadiul IV — tulburări trofice (necroză, gangrenă); este depășită limita critică a irigației de repaus.

În diabetul zaharat, o primă diferență o constituie caracterul estompat al stadiului II: claudicația intermitentă lipsește adesea, iar membrul interesat este adesea cald. Pacientul poate avea însă senzația de membru rece.

Stadiul III poate avea și el un caracter frust și poate să se ajungă la medic direct în stadiul IV cînd, datorită unui mic traumatism, se instalează gangrena.

Diagnosticul precoce are un rol deosebit. Inspecția pune adesea în evidență modificări de culoare a pielii (palidă, violacee uneori), mai rar cu pete purpurice și tulburări trofice ale unghiilor. Ulcerații superficiale care se vindecă greu, hiperkeratoze sînt de asemenea indicii ale unei irigații deficitare, apropiate din punct de vedere evolutiv de stadiul IV. La palpare, temperatura locală este adeseori coborîtă. Pulsațiile arteriale lipsesc. Proba Ratschow (modificările de culoare ale tegumentelor — „cianoză în papuc sau ciorap" — la lăsarea membrelor mai jos decît corpul; apariția durerilor; umplerea venelor și hiperemia reactivă după poziția ridicată a membrelor) este pozitivă. Pentru efectuarea acestei probe, bolnavul ridică la vertical membrul și face rotiri ale picioarelor în articulația tibiotarsiană. Chiar în cazul unor tulburări mici de irigație, după cel mult 2 minute apare paloarea extremităților și durerea. Readuse la nivelul corpului, apare roșeața în timp de 5—10 secunde (în cazuri patologice avansate poate să întîrzie mai multe minute). La oscilometrie, valorile sub 1,5 cm sînt patologice. Termometria cutanată arată o scădere a temperaturii, iar sfigmografia o rigiditate vasculară prin dispariția dicrotismului undei pulsului. Arteriografia indică precis sediul obstrucției (9).

Uneori, prin examen simplu radiologic se pun în evidență calcifieri ale regiunii respective (este vorba de un proces de calcifiere a mediei arteriale — așa numita „mediocalcoză Mönckeberg" observată de Băcanu în 46% din cazuri) și procese de osteoporoză. Examenul reografic furnizează date mai precise asupra localizării obstrucțiilor.

Gangrena diabetică, reprezentînd ultimul stadiu de evoluție al bolii, survine la 25% din cazuri. Ea apare mai ales în decada 60—69 ani, dar poate fi întîlnită și mai precoce, la diabeticul neglijat. Incidența considerabil mai mare față de populația nediabetică își are originea în precocitatea, intensitatea și frecvența crescută a leziunilor arteriale înseși; troficitatea și rezistența scăzută la traumatisme și infecții a țesuturilor; interesarea circulației terminale; neuropatia diabetică; calcifierile arteriale etc. Din punct de vedere clinic, gangrena diabetică predominent ischemică se instalează pe un picior cu semne prezente de arteriopatie; piciorul este rece, pulsul la pedioasă și tibiala posterioară este absent; oscilațiile sînt absente; radiografia arată calcifieri arteriale cu schelet osos integru (5); se constată tulburări trofice ale pielii și fanerelor; durerea la nivelul regiunii afectate este de obicei prezentă.

Gangrena diabetică predominent neuropatică poate începe printr-o flictenă cu conținut steril, la nivelul unui deget, fără o cauză aparentă, flictenă care se sparge și lasă o ulcerație, care se poate infecta și poate progresa în profunzime. Caracteristică este lipsa sau intensitatea foarte redusă a durerii. Pielea și fanerele nu prezintă modificările din gangrena diabetică predominant ischemică, piciorul este cald, pulsul este prezent, degetul interesat de gangrenă este edemațiat, ulcerația are un caracter aton.

Gangrena diabetică, predominant infecțioasă, este o gangrenă umedă. Infecția se grefează frecvent pe o plagă banală. Acest tip de gangrenă, spre deosebire de gangrena uscată, poate avea o evoluție rapidă extensivă în suprafață și în profunzime, descoperind planurile tendinoase subiacente, putînd fuza în regiunea plantară. Infecția contribuie la agravarea dezechilibrului metabolic (cel mai adesea prezent) și poate precipita instalarea comei diabetice în lipsa unui tratament adecvat.

Angiopatia vaselor terminale reprezintă, alături de obstrucția ateromatoasă a vaselor mari, unul dintre factorii importanți, care explică incidența mare a complicațiilor ischemice la diabetici. Este o modificare ubicuitară, consecință a tulburărilor metabolice din diabet, intensitatea și întinderea ei fiind determinate direct de vechimea și starea de echilibru a bolii. Este vorba de o îngroșare a intimei, cu reducerea lumenului pînă la obstrucția totală. Îngustarea sau obliterarea micilor vase se asociază aterosclerozei vaselor mari, abolind circulația colaterală, care ar putea suplini total sau parțial astuparea trunchiului principal. Interesarea circulației mici poate provoca ea singură manifestări clinice mergînd pînă la gangrenă, chiar atunci cînd arterele mari sînt permeabile.

Prognosticul macroangiopatiei diabetice este mai sever decît a celei aterosclerotice. Mortalitatea medie este mai mare. Totuși, un tratament conservator oferă o șansă de recuperare de 55—66%. Tratamentul chirurgical este necesar în 28—42% din cazuri. Moartea survine în 6,6—18,5% din cazuri (7; 8).

Tratamentul poate fi conservator sau chirurgical. Tratamentul conservator începe cu echilibrarea diabetului și menținerea glicemiei la valori sub 150 mg%. Se urmărește un tratament igienic adecvat (încălțăminte caldă, suplă, largă; ciorapi de lînă în absența gangrenei; băi de curățenie scurte de 2—3 minute cu apă la temperatura de circa 30°; atenție pentru orice zgîrietură locală; combaterea micozelor cutanate; cure de repaus cu schimbarea frecventă a poziției membrului respectiv etc.) (8).

Tratamentul medicamentos se bazează pe medicația anticoagulantă: Heparină 5 000 U.I. i.v. zilnic sau la două zile; Trombostop cu urmărirea timpului de protrombină. Vasodilatatoarele (Tolazolin, Sadamin, Complamin etc.), deși folosite pe scară largă în ultima vreme, par a juca un rol mai ales pe factorul spastic. Acțiunea lor este privită însă cu scepticism și adeseori se observă o diminuare a irigației membrului bolnav, deci un efect nedorit, prin efectul vasodilatator general obținut. Injectarea intraarterială prin perfuzie prelungită pare mai eficientă, avînd un efect stimulator pe circulația colaterală. Efectele obținute de noi prin injectarea de vasodilatatoare, antibiotice, xilină, heparină și hemisuccinat de cortizon sînt încurajatoare. Antibioterapia se impune. Administrarea de anabolizante este deseori recomandată. Bineînțeles nu trebuie uitat tratamentul local făcut sub supravegherea specialistului chirurg. În gangrenele diabetice umede, cu infecție și inflamație, este necesară incizia, debridarea și drenajul. Sectoarele gangrenoase se spală cu apă oxigenată pentru a obține curățirea rapidă a plăgii. Se recomandă pansamente aseptice umede cu rivanol.

În tratamentul local, pot fi folosite antibiotice sub formă de pudră (Nebacetin).

În gangrenele diabetice uscate și limitate, se fac pansamente aseptice uscate.

MANIFESTĂRI CEREBRALE ALE MACROANGIOPATIEI DIABETICE

Influența diabetului zaharat asupra accidentelor vasculare cerebrale este larg recunoscută. Începînd din a patra decadă de viață se constată o severitate a aterosclerozei cerebrale la diabetici, mult superioară nediabeticilor. Pe un studiu făcut de noi, frecvența accidentelor cerebrale este la diabetici de 10%, iar după Voiculescu (12) de 11,7% din totalul accidentelor. După Baker (2) este de 2—5 ori mai frecventă decît la nediabetici. Mortalitatea este mult mai mare (32% față de 17% la nediabetici). În general, boala cerebrovasculară a diabeticilor constă în ateroscleroza vaselor mari, dar ocazional se găsesc și leziuni ale vaselor mici, similare celor din restul organismului (1).

În privința localizării, la diabetici predomină leziunile la nivelul ramurilor arterelor cerebrale posterioare — ramuri mult mai subțiri decît cele ale arterei sylviene. Un alt aspect observat la diabetici este că predomină infarctizarea, ramolismentul trombotic, în comparație cu hemoragia mai frecventă la nediabetici. În diabetul juvenil, Olsson și col. au descris o pseudocalcinoză simetrică a vaselor mici cu atrofia nucleului dințat și a cerebelului.

Accidentul vascular este precedat uneori de prodroame: parestezii, crampe, furnicături, greutate în mers, cefalee, vertij, tulburări vizuale, tulburări de vorbire (1). Hipoglicemiile pot duce la tulburări neurologice ireversibile pe fondul leziunilor vasculare.

Cît privește evoluția acestor accidente, regresiunea parțială este frecventă, dar sechelele, îndeosebi motorii, constituie regula.

BIBLIOGRAFIE — Macroangiopatia diabetică

1. **Arseni C.** — Tratat de neurologie (sub red.), vol. 4, p. I. Ed. medicală, 1982.
2. **Baker B.** — The atherosclerosis, Neurology (Minneap.), 1963, **13**, 445.
3. **Bell T.** — Diabetes mellitus, Ed. Ch. Thomas, Springfield, 1970.
4. **Butterfield W.** — The atherosclerosis in diabetes, Proc. roy Soc. Med., 1970, **59**, 196.
5. **Băcanu Gh.** — Gangrena diabetică, Ed. Facla, Timișoara, 1973.
6. **Falsetti I., Schwartz D.** — Diabetes mellitus and the lipids, Circulation, 1968, **37**, 184.
7. **Mincu I.** — Diabetic macro- and microangiopathy, Ed. W. De Gruyter, Berlin, 1975.
8. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, București, 1977.
9. **Mincu I., Hâncu N.** — Boli de metabolism și nutriție, Ed. Dacia, Cluj, 1981.
10. **Mincu I.** — Actualități în diabetologie, Simpozionul național de nutriție și boli metabolice, Arad, mai 1983.
11. **Scheile I., Gallenkamp H.** — Diabetische Angiopathie, Med. Welt, 1968, 415, 421.
12. **Voiculescu V.** — Rolul diabetului în etiologia accidentelor vasculare. Ses. Științ. Cadrelor I.M.F., Buc., mai, 1974.
13. **Meyhow A., Gritton W.** — Free and lipid inositol, sorbitol and sugars in sciatic nerve, Diabetologia, 1983, **24**, 13.
14. **Drurg L.** — Diabetes and arterial hypertension, Diabetologia, 1983, **24**, 1.

MICROANGIOPATIA DIABETICĂ

Complicațiile cronice microangiopatice (retiniene și renale), precum și cele neurologice (neuropatia) sînt mai caracteristice în diabetul zaharat decît complicațiile cronice macroangiopatice.

Întrucît patogenia microangiopatiei este în mare măsură comună pentru toate localizările ei, ea va fi discutată înaintea descrierii lor individuale.

Patogenia microangiopatiei diabetice. Baza biochimică a complicațiilor cronice diabetice. În centrul fiziopatologiei diabetului zaharat stă deficiența absolută (în tipul I de diabet) sau relativă (în tipul II de diabet) de insulină.

În mod secundar, se înregistrează alterări hormonale multiple, în special a hormonilor de contrareglare: glucagon, cortisol, hormon de creștere, catecolamine, hormoni tiroidieni.

Aceste tulburări joacă un rol important în labilitatea metabolică a acestor bolnavi, participînd în mod substanțial în medierea tulburărilor metabolice caracteristice diabetului și de care depinde instalarea complicațiilor cronice. Ele sînt tratate în alte capitole.

Dezechilibrele biochimice care intervin mai frecvent în apariția complicațiilor cronice caracteristice pentru diabetul de tip I sînt comune microangiopatiei renale sau retiniene și neuropatiei diabetice.

Hiperglicemia este o condiție *sine qua non* a diabetului zaharat.

Glucotoxicitatea nu a putut fi stabilită pînă în prezent. Hiperglicemia este însă capabilă să inducă în mod secundar unele tulburări în metabolismul proteinelor (glicozilarea hemoglobinei sau a altor proteine) sau lipidelor (hipertrigliceridemie și/ori hipercolesterolemie), avînd în acest fel o influență indirectă importantă asupra structurii și funcției multor țesuturi și organe.

Glicoproteinele sînt constituenți de bază ai membranelor bazale, ocupînd un loc central în discuția biochimiei microangiopatiei. Ele se găsesc în numeroase structuri celulare (membrane, citoplasmă), supracelulare (țesut conjunctiv, membrane bazale) sau plasmatice (hormoni sau enzime). La diabetici, și în special la cei cu complicații cronice, glicoproteinele sînt ușor crescute (17), neputîndu-se încă preciza rolul lor în patogenia complicațiilor cronice. Ele pot participa, alături de fibrinogenul crescut, în inducerea vîscozității exagerate a serului, element important în patogenia retinopatiei și glomerulosclerozei diabetice (17). Creșterea vîscozității ar scădea fluxul sanguin prin vasele mici, primul stadiu al tulburărilor ce induc leziunile microvasculare (1).

În microangiopatia diabetică, leziunea caracteristică constă în îngroșarea membranei bazale, secundară tulburărilor metabolismului mucopolizaharidelor. Gradul îngroșării pare dependent de durata diabetului și importanța dezechilibrului metabolic. Modificările induse de depunerile glicoproteice în membrana bazală glomerulară explică proteinuria din glomeruloscleroză. Activitatea glucoziltransferazei, care imprimă viteza de transfer a glucozei pe lanțul peptidic, este mult crescută la diabetici.

Hemoglobinele glicozilate (HbA_{1c}) apar printr-o reacție neenzimatică de cuplare a unei molecule de glucoză pe N terminal al lanțului B al hemoglobinei. Mărimea glicozilării este dependentă de valoarea glicemiei și de ritmul de formare al noilor hematii. S-a constatat că amprenta diabetică se pune în special pe țesuturile insulinoindependente, unde glicozilarea proteinelor se face pe aceeași schemă precizată pentru hematii. Glicozilarea proteinelor în aceste celule le alterează funcția, precipitînd instalarea modificărilor ce caracterizează complicațiile cronice. Cantitatea proteinelor glicozilate este dictată de ritmul lor de formare, de reversibilitatea reacției și timpul de înjumătățire al proteinei. Rezultă că unele modificări de acest tip sînt reversibile prin reducerea glucozei în limite normale (5). Afinitatea crescută a hemoglobinei glicozilate pentru oxigen explică în parte hipoxia tisulară (10).

Acumularea în unele țesuturi a *intermediarilor căii „poliol“* poate explica unele modificări survenite în structura cristalinului (cataracta diabetică), neuronilor (neuropatia diabetică), aortei (ateroscleroza vaselor mari). Intermediarii căii „poliol“ cuprind sorbitolul și fructoza, a căror formare este mediată de două enzime. Prima, aldozoreductaza, reduce aldehida zaharurilor (glucoza, galactoza, xiloza) la alcoolii corespunzători. Întrucît acești alcooli nu difuzează rapid din celulă, ei se pot acumula în cantități mari. A doua enzimă, polioldehidrogenaza, poate transforma sorbitolul în fructoză, care poate difuza din țesuturile unde s-a format. S-a afirmat că acumularea sorbitolului or a galactitolului (provenit din galactoză) în stările hiperglicemice sau galactozemice duce la tumefierea osmotică și eventual la modificarea arhitecturii celulare normale.

Hipoxia tisulară a fost implicată în patogenia primelor manifestări disfuncționale ale vaselor mici din diferite țesuturi, în special din rinichi și retină. Hipoxia este indusă, pe de o parte de concentrația crescută de HbA_{1c}, iar pe de alta, de scăderea 2,3-difosfogliceratului (DPG) eritrocitar. Atît HbA_{1c}, cît și scăderea 2,3-DPG reduc eliberarea oxigenului în țesuturi creînd condiții de hipoxie tisulară. Răspunsul compensator imediat în microcirculație constă în dilatarea capilarelor, mai ales în porțiunea venoasă, cu creșterea extravazării transcapilare a plasmei. Aceasta va crește vîscozitatea sîngelui și agregarea trombocitelor pe peretele vascular, realizînd adevărate baraje în microcirculația din diferite organe.

La nivelul rinichiului și retinei, aceste modificări pot prezenta prima etapă a glomerulosclerozei și respectiv retinopatiei diabetice (10). Proteinuria și migrarea anormală a fluoresceinei prin vasele retiniene în cursul angiofluorografiei, exprimă modificările de permeabilitate vasculară induse de răspunsul acestora la hipoxie.

În ultimul timp s-a discutat și posibilitatea participării unor *mecanisme imune* în constituirea microangiopatiei. În favoarea unei patogenii imune ar pleda: creșterea de complexe imune circulante, scăderea fracțiunii C_4 a complementului care ar putea împiedica epurarea complexelor imune, găsirea de depozite de IgG în membrana bazală glomerulară la diabeticii cu nefropatie și capacitatea crescută de fixare a insulinei.

RETINOPATIA DIABETICĂ

Microangiopatia vaselor retiniene ocupă locul central printre complicațiile microangiopatice ale diabetului juvenil. Alte complicații oculare se întîlnesc mai rar, dar nu sînt lipsite de importanță (tabelul III B.30).

Tabelul III B.30

Complicațiile oculare ale diabetului

— Retinopatia diabetică
— Cataracta diabetică
— Ulcerul cornean
— Irita diabetică
— Glaucomul
— *Rubeosis iridis*
— Conjunctivită

Frecvența retinopatiei diabetice înainte de 20 de ani este variabilă. Poate să apară și în primii ani de evoluție (14), rămînînd însă în jur de 10% cînd boala are o durată mai mică de 10 ani; crește la 50% după 15 ani și la 90% după 25 de ani de evoluție (4). Cifrele menționate se referă la leziunile vizibile macroscopic prin oftalmoscopie. Efectuarea angiografiilor cu fluoresceină (10 mg/kgcorp din soluția 10% i.v.) sau determinarea potenţialului oscilator retinian (electroretinogramă), indică existenţa unor modificări evidenţiabile cu multă vreme înainte (15). Prezenţa modificărilor potenţialului oscilator retinian a fost propusă chiar ca mijloc de selecţie a copiilor diabetici cu risc pentru dezvoltarea retinopatiei proliferative (23).

Leziunile retiniene vizibile oftalmoscopic sînt multiple (tabelul III B.31).

Tabelul III B.31

Clasificarea leziunilor retiniene

A. Retinopatia de fond („*background retinopathy*")
- Leziuni vasculare
    - capilare (microanevrisme, dilataţii, obstrucţii)
    - arteriale (dilataţii)
    - venoase (dilataţii, aspect de şirag, aspecte de anse)
- Leziuni extravasculare
    - hemoragii
    - exsudate „dure" sau „moi" (vătuite) (cotton-wool)

B. Retinopatia *proliferativă*
- vase noi, intraretiniene şi preretiniene
- proliferări fibroase cu tracţiuni şi detaşări (dezlipire de retină)

C. Hemoragii în vitros

Dacă nu interesează macula, multă vreme ele pot să nu afecteze vederea.

Mecanismul de apariţie a leziunilor retiniene este strîns legat de tulburările metabolice implicate în patogenia microangiopatiei şi neuropatiei. Numărul de factori implicaţi în apariţia leziunilor caracteristice este mare (tabelul III B.32).

Tabelul III. B.32

Factorii implicaţi în patogenia retinopatiei

- Susceptibilitatea genetică (2; 7)
- Durata diabetului (4; 8; 29)
- Gradul hiperglicemiei (13).
- Presiunea arterială (13)
- Presiunea intraoculară (13)
- Factori imunologici (3)
- Lipidele plasmatice (12)
- Fibrinogenul plasmatic (17)
- Creşterea vîscozităţii plasmatice
- Glicoproteinele (17)
- Hipomagnezemia (16)
- Hipersecreţia de STH, progesteron, hormoni lactogeni placentari (9; 18)
- Prostaglandinele (28)
- Aderenţă crescută a trombocitelor la colagen (28)
- Rigiditatea eritrocitelor
- Hipoxia tisulară (10)
- Creşterea hematocritului

Susceptibilitatea genetică pentru retinopatie a fost sugerată de existența ocazională a leziunilor retiniene încă de la debutul bolii (4; 11; 14) sau la bolnavii cu un bun echilibru metabolic (14); ea poate însă să lipsească la cca 10—15% din diabeticii de tip I chiar după o evoluție de 25—30 de ani (17). S-a sugerat că susceptibilitatea genetică ar putea fi legată de antigenul HLA B 15 (7) sau de procese autoimune (incluzînd anticorpii antiinsulinici și complexele imune), fapt care nu a fost confirmat. Retinopatia se întîlnește de două ori mai frecvent la sexul masculin decît la cel feminin (4). Creșterea frecvenței retinopatiei cu durata de evoluție a bolii și cu gradul hiperglicemiei (4; 13; 19) sugerează rolul pe care dezechilibrul metabolic îl joacă în inducerea leziunilor retiniene. Unii din factorii menționați, ca hipersecreția unor hormoni (9; 18), hiperactivitatea prostaglandinelor (28), aderența crescută a trombocitelor la colagen (28) sau hipoxia locală (10) pot fi interpretați mai curînd ca o consecință a dezechilibrului diabetului și ar întreține un cerc vicios prin care leziunile prezente sînt agravate. Alți factori ca presiunea arterială sau presiunea intraoculară (13) constituie mai curînd factori favorizanți, în timp ce hiperlipoproteinemia (12) sau hipomagnezemia (16) nu au fost confirmați de cercetările noastre (17) sau ale altor autori.

Interpretarea retinopatiei ca fiind o tulburare moștenită odată cu tulburarea secreției de insulină nu poate fi susținută în mod convingător. Urmărirea leziunilor indică o progresie în mare parte dependentă de intensitatea tulburărilor metabolice.

Modificările *histologice* inițiale ale microangiopatiei evoluează după Körber în 5 stadii:

— Îngroșarea membranei bazale (retină, corpi ciliari).

— Dispariția pericitelor din peretele capilar, patognomonică pentru retinopatia diabetică, care duce la:

— Slăbirea peretelui capilar ce are ca efecte formarea de microanevrisme și creșterea permeabilității capilare.

— Obliterări de capilare (observabile și prin angiografia în fluorescență).

— Apariția de anomalii microvasculare intraretiniene (formarea de șunturi în zonele nehrănite de sînge) consecutive obliterărilor microvasculare.

În cadrul retinopatiei un loc aparte îl ocupă uneori maculopatia, afectarea maculei *(Fovea centralis)*. Ea începe focal cu edeme și microanevrisme din care se extravazează sînge, trece printr-un stadiu exsudativ, cu depozitarea de lipide, apoi printr-un stadiu cistoid, caracterizat prin formarea de cavități cistoide și final intră în stadiul ocluziv, în care capilarele dispar complet din teritoriul foveal, cu amauroză ireversibilă.

Unele modificări funcționale (alterarea potențialului oscilator) pot fi evidențiate cu ani de zile înaintea vizualizării leziunilor anatomice. Acestea par a debuta prin pierderea pericitelor din peretele capilar (care în mod normal reglează tonusul vascular și fluxul sanguin) și prin îngroșarea membranei bazale capilare. Aceste modificări duc la stază sanguină în capilarele dilatate și la ischemierea zonelor retiniene învecinate. Efracția barierei fiziologice reprezentată de peretele capilar explică prezența fluoresceinei în vitros (3) înaintea apariției modificărilor vizibile oftalmoscopic.

Semnificația leziunilor retiniene vizibile oftalmoscopic (și/sau angiofluorografic) este diferită: *dilatările venoase* (reversibile inițial, ireversibile ulterior) sînt modificări precoce, care pot îmbrăca aspectul „în șirag de mărgele“; *microanevrismele* apar oftalmoscopic ca „puncte roșii“ (confundabile cu microhemoragiile), cînd diametrul lor depășește 20 μ și sînt specifice diabetului zaharat; ele pot fi mai mici (10 μ) sau mai mari (50—100 μ). Apariția acestor dilatări vasculare este facilitată de dispariția pericitelor și îngroșarea membranei bazale capilare.

Exsudatele ceroase („tari“) apar ca pete gălbui, bine delimitate, în special în tipul II de diabet și reprezintă sechelele resorbției unor microhemoragii; *exsudatele „în fulgi de bumbac“* („moi“) de culoare albă-gălbuie, fără margini bine delimitate, sînt expresia infarctelor retiniene; *hemoragiile* retiniene pot fi punctiforme sau mai difuze, uneori confluente („retinopatie hemoragică“). Hemoragiile în vitros provoacă tulburările vizuale mari, dar sînt reversibile cînd resorbția sîngelui este posibilă; *modificările pigmentare* (hiperpigmentare sau decolorare) sînt bilaterale, apar de obicei după o lungă evoluție a diabetului și nu afectează vederea.

Retinopatia *proliferativă*, forma cea mai gravă a acestei complicații, este caracterizată prin *neovascularizație*, care se presupune că s-ar datora unui factor vasoproliferativ care apare în teritoriile retiniene irigate deficitare. Vasele noi formate pot îmbrăca diferite aspecte: mici ramuri pe discul optic (epipapilar); neovascularizarea nervului optic, evoluînd centrifug din discul optic (peripapilar); proliferare în corpul vitros (papilovitreal sau retinovitreal); evoluția de-a lungul suprafeței retiniene (neovascularizație preretiniană). Proliferările vasculare dau naștere unor vase fragile din peretele cărora lipsesc pericitele, cu valoare funcțională redusă și care se pot rupe, dînd hemoragii retiniene sau în vitros. Trama conjunctivă ce se dezvoltă paralel cu neovasele poate realiza tracțiuni retiniene mergînd pînă la *dezlipire de retină*.

Leziunile *vitreene* sînt multiple: membrana corpului vitros se deformează datorită prinderii ei în procesul scleros retinean, iar hemoragiile cu hematoame, precum și proliferarea conjunctivă realizează benzi intravitreene, cu retracția corpului vitros și alterarea gelului vitrean.

Tabloul clinic al retinopatiei diabetice este limitat ca simptome subiective. Există cazuri în care leziunile anatomice vizibile oftalmoscopic pot fi importante, fără ca ele să afecteze acuitatea vizuală.

O manifestare prodromală a retinopatiei este dicromazia, defect parțial de percepere al culorilor, afectînd galbenul și albastrul, care însă lipsește cînd leziunile vasculare retiniene nu sînt centrale ci numai periferice. Într-un studiu, 33% din diabeticii fără retinopatie prezentau o dicromazie.

Tulburările vizuale apar însă precoce dacă leziunile se produc în regiunea maculei. Ele se manifestă prin „muște zburătoare“, scotoame, încețoșarea vederii etc. Pierderea bruscă a vederii se poate datora unor hemoragii retiniene mari interesînd macula, hemoragiilor în vitros sau dezlipirii de retină. Acestea din urmă se întîlnesc mai frecvent în forma proliferativă de retinopatie, care prezintă și potențialul evolutiv cel mai marcat. Celelalte leziuni (microanevrismele, microhemoragiile, exsudatele) au un potențial evolutiv mai mic. Ele pot rămîne stabile ani de zile sau pot chiar regresa, în special în cazurile în care se realizează un control metabolic bun. De multe ori însă, evoluția retinopatiei este imprevizibilă, progresia sau regresia leziunilor ținînd nu atît de controlul metabolic, cît de alți factori (hipertensiunea arterială, hipersecreția unor hormoni de contrareglare, modificări ale coagulabilității sîngelui etc.). Cu cît retinopatia se instalează mai precoce, cu atît ea are un potențial evolutiv mai mare. Dacă leziunile retiniene nu au apărut în primii 20 de ani de boală, este puțin probabil ca ele să mai apară, iar dacă apar să aibă un prognostic grav. Un indiciu de risc crescut pentru microangiopatia diabetică este prezența unei concentrații scăzute în sînge a C_4.

Complicația cea mai gravă a retinopatiei este cecitatea care apare la diabetici de 10 ori mai frecvent ca la nediabetici, diabetul reprezentînd prima cauză de cecitate cîștigată. Rareori însă cecitatea rămîne o problemă izolată întrucît de regulă paralel cu retinopatia se dezvoltă și o glomeruloscleroză diabetică, a cărei evoluție are un prognostic vital mult mai rezervat. Moartea în insuficiența renală scurtează perioada invalidității realizată de retinopatia ajunsă în stadiu de cecitate.

Tratamentul retinopatiei diabetice cuprinde o serie de metode printre care unele au fost abandonate sau au puțini adepți (hipofizectomia, introdusă de Luft, suprarenalectomia bilaterală, radioterapia, steroizii anabolizanți), în timp ce altele au o eficiență limitată (dobesilatul de calciu, fosfatul de calciu, vitaminele C, E și K, salicilații). După unii dobesilatul de calciu ar putea întîrzia evoluția angiopatiei. Singura metodă eficientă care s-a impus este fotocoagularea anevrismelor sau a vaselor neoformate într-un stadiu cît mai precoce. Fotocoagularea cu laser (în special laser cu Argon) trebuie luată în discuție cînd modificările sînt plasate în imediata apropiere a maculei. Ea s-a dovedit utilă în stoparea progresiei retinopatiei, prevenind evoluția către orbire. În retinopatia proliferativă rezultatele fotocoagulării sînt relative cînd procesul proliferativ retinian este extensiv. Metoda a căpătat un plus de interes în urma lucrărilor recente (19; 25), care au demonstrat că un control metabolic strict, obținut prin perfuzia continuă cu insulină, nu previne progresia leziunilor retiniene instalate. Se poate aștepta însă ca un echilibru metabolic mai bun să întîrzie evoluția retinopatiei (13; 17). Evitarea hipoglicemiilor majore și a puseurilor hipertensive sînt obiective indispensabile prevenirii apariției hemoragiilor retiniene sau în vitros.

În retinopatia hemoragică și exsudativă, rezultate bune am obținut folosind soluții macromoleculare în perfuzie lentă i.v. (10 ședințe efectuate zilnic sau la 2 zile). Evoluția oftalmoscopică bună (retragerea evidentă a leziunilor) merge paralel cu ameliorarea clinică.

În cazurile de retinopatie proliferantă gravă, însoțită de leziuni vitreene mari (hemoragii, retracții ale capsulei vitreene, proliferări vasculare etc.), singura măsură terapeutică prin care se poate recupera vederea (succesul depășește 50% din cazuri) este vitrectomia. Folosind o tehnică de aspirare a conținutului vitreal alterat, paralel cu menținerea constantă a volumului vitrean prin perfuzie cu o soluție adecvată, se poate realiza o adevărată „curățire“ a corpului vitros, care poate redeveni funcțional.

După cum se poate observa în tabelul III B.30, complicațiile oculare cuprind practic toate structurile anatomice intrinseci sau învecinate: retina (retinopatia diabetică), corneea (ulcerațiile corneene facilitate de hiposensibilitatea acestei structuri), cristalinul (cataracta diabetică), corpii ciliari (îngroșarea membranei bazale), irisul (iridociclita și acumularea de glicogen în celulele epiteliale) sau conjunctiva (conjunctivita).

Dintre complicațiile oculare neretinopatice, dar strîns interrelate fiziopatologic sau patogenetic, merită a fi menționate glaucomul și cataracta diabetică.

Glaucomul, consecință a modificărilor iridociliene, se întîlnește la 10—15% din diabetici și poate fi împărțit în două categorii: a) glaucomul primitiv (fără închiderea unghiului iridocorneean), caracterizat printr-o presiune intraoculară mai mare de 25 mmHg, apărînd în mod paradoxal mai frecvent la diabeticii fără retinopatie; b) glaucomul neovascular (hemoragic), care este un glaucom secundar, în raport cu prezența vaselor neoformate, de origine iriană, la nivelul unghiului iridocorneean (la nivelul emonctoriilor umorii apoase). Cînd glaucomul este secundar unei rubeoze iriene, invazia unghiului iridocorneean de către vasele de neoformație realizează o obstrucție totală a drenajului lichidian fiziologic, ceea ce explică gravitatea afecțiunii (presiune intraoculară peste 50 mmHg, dureri oculare violente, hemoragii retiniene sau în vitros și în final cecitate) și rezistența la tratament. Cînd glaucomul este secundar unei neovascularizări iriene extensive, unghiul iridocorneean nu este total închis, explicînd caracterul subacut al evoluției (presiune intraoculară de regulă sub 50 mmHg, dureri oculare mai puțin intense). Prognosticul acestei forme este destul de rezervat, datorită caracterului bilateral al afectării oculare.

Tratamentul glaucomului cuprinde, pe lîngă medicația clasică de scădere a presiunii intraoculare, intervențiile chirurgicale de fistulizare, care însă rareori rămîn multă vreme funcționale. Cînd pierderea vederii este completă și ireversibilă, enucleerea ochiului poate fi impusă de caracterul rebel al durerilor oculare.

Cataracta diabetică apare între 40—49 de ani, de 5—7 ori mai frecvent decît cele de altă natură. Se întîlnește însă uneori și la copii. Studii experimentale la animale indică un paralelism între timpul de apariție al opacifierii cristalinului și hiperglicemie. Aceasta pare a acționa prin acumularea în cristalin a compușilor căii „poliol" menționată anterior. Efectul favorabil al administrării inhibitorilor de aldozoreductază în prevenirea tulburărilor cristaliniene (4) susțin această idee. Totuși, teoria osmotică a tumefierii cristalinului nu pare reală, cantitatea de apă din cristalin fiind nemodificată (6). Tulburările electrolitice (inhibiția pompei Na^+/K^+) sau proteice (pierderea solubilității lor consecutive acumulării de sorbitol) ar putea fi implicate în opacifierea cristalinului (4).

Tratamentul cataractei diabetice este chirurgical. Rezultatele sînt bune, dacă subiacent nu există leziuni retiniene importante. Întrucît la animal folosirea inhibitorilor aldozoreductazei întîrzie mult (de la 16 la 40 zile) opacifierea cristalinului, iar aplicarea lor la om ameliorează viteza de conducere nervoasă, există și în viitor perspectiva terapeutică a prevenirii sau cel puțin a încetinirii evoluției leziunii degenerative cronice.

MICROANGIOPATIA RENALĂ ȘI ALTE COMPLICAȚII ALE APARATULUI URINAR

Rinichiul este unul din organele țintă pentru leziunile diabetice cronice, din rîndul cărora glomeruloscleroza se desprinde ca cea mai importantă. Afectarea celorlalte segmente ale aparatului urinar (tabelul

III B.33) sînt mai puţin specifice diabetului, deşi ele apar cu frecvenţă crescută în această afecţiune. Ele vor fi menţionate în treacăt, insistînd asupra leziunilor specifice diabetului care ridică dificile probleme îngrijirii corespunzătoare a acestor bolnavi. Se apreciază că jumătate din diabeticii de tip I, a căror supravieţuire depăşeşte 10 ani de la debutul bolii, vor prezenta proteinurie, ajungînd la insuficienţă renală cronică, dacă supravieţuirea va fi mai mare de 20 de ani.

Tabelul III B.33

Complicaţii renale ale diabetului

1. Glomeruloscleroza diabetică (nodulară, difuză sau exsudativă)
    - — asimptomatică
    - — proteinurie izolată
    - — sindromul nefrotic (Kimmelstiel—Wilson)
2. Infecţiile urinare
    - — bacteriuria asimptomatică
    - — pielonefrita cronică
    - — pielonefrita acută
    - — necroza papilară acută
3. Nefropatia diabetică mixtă (Wilson—Marble—Root)
4. Macroangiopatia arterelor renale

Glomeruloscleroza diabetică. Frecvenţa acestei complicaţii este greu de apreciat, întrucît multă vreme leziunile histologice definite pot rămîne fără o manifestare clinică decelabilă. Proteinuria, care este luată ca indicator al instalării clinice a complicaţiei, reprezintă de regulă un stadiu avansat al bolii. În diabetul de tip I apărut înainte de 30 de ani, proteinuria apare de obicei după 10 sau 15 ani de evoluţie. În acest tip de diabet glomeruloscleroza este întîlnită la circa 40% din bolnavi, cu vîrful de frecvenţă la 15—20 ani după diagnosticarea diabetului.

În diabetul de tip II, apărut după 60 de ani, intervalul scurs între debut şi proteinurie este de regulă mai mic (2—3 ani). După 10 ani de evoluţie, proteinuria poate fi întîlnită în 5% din cazuri, iar după 20 de ani în 25% din cazuri. În acelaşi timp, leziunile evidenţiabile histologic ating procente de 60% şi respectiv 90%.

Morfopatologie. Leziunile de glomeruloscleroză fac parte din microangiopatia sistemică şi debutează prin îngroşarea membranei bazale a glomerularei, ca urmare a alterării celulelor mezangiale. Ulterior, depozitele glicoproteice intraglomerulare şi reacţia fibroasă ce le însoţeşte, pot îmbrăca diferite forme: a) *glomeruloscleroza nodulară* (Kimmelstiel-Wilson) apare ca depozite glicoproteice sub forma unor noduli sferici sau ovoizi, cu diametre între 20 şi 200 μ, dispuşi iniţial la periferia glomerulilor pe care ulterior îi transformă într-o masă fibroasă. Se întîlneşte în 2/3 din cazuri, fiind cea mai specifică dintre leziunile renale găsite la diabetici; b) *glomeruloscleroza difuză* (Fahr), mai rară (în 1/3 din cazuri), se caracterizează prin depunerea în spaţiul intercapilar a aceluiaşi material glicoproteic PAS pozitiv, care reduce calibrul capilarelor şi, în final, duce la transformarea fibroasă a glomerulului; c) *glomeruloscleroza exsu-*

dativă (Spühler și Zollinger), numită și „capsulară“, este mai puțin caracteristică diabetului, apărînd sub forma unor depozite semilunare de material fibrinoid dispuse la periferia glomerulilor.

O leziune caracteristică diabetului zaharat, apărînd precoce în evoluția glomerulosclerozei, este îngroșarea membranei bazale, care poate depăși de 3—4 ori grosimea normală (cca 2 000 Å). Studiile histologice efectuate de mai multe ori la intervale de 6—12 luni la aceiași diabetici au arătat că inițial, la debut, membrana bazală glomerulară este normală, îngroșarea ei survenind după 18—30 luni de evoluție. Mauer și colab. (20) au arătat că modificări tipice de glomeruloscleroză apar pe rinichii transplantați diabeticilor de la subiecți normali, timpul necesar instalării lor fiind de 2—4 ani. Acestea sînt argumente pentru caracterul secundar al complicațiilor microvasculare, opunîndu-se ipotezei unei tulburări înnăscute susținută de unii autori.

Debutul glomerulosclerozei diabetice este greu de precizat. În multe din cazurile în care leziunile anatomice au apărut, funcția renală este aparent normală, iar proteinuria lipsește. De menționat că în aproximativ 25% din cazuri la debut se înregistrează o hiperfiltrare glomerulară, *clearance*-ul la creatinină depășind 120 ml/1,73 m^2 (normal: 110 ml/min./1,73 m^2). Această creștere a fluxului sanguin renal și a filtratului glomerular a fost atribuită hiperglicemiei (21). Este posibil ca această modificare să evidențieze o vulnerabilitate particulară a rinichiului pentru dezvoltarea complicațiilor cronice microangiopatice.

Diagnosticul de glomeruloscleroză diabetică poate fi afirmat în prezența proteinuriei persistente (peste 0,5 g/24 ore), apărute la diabetici tineri fără semne de insuficiență cardiacă sau de infecție urinară. Proteinuria persistentă (regăsită la 4 controale consecutive efectuate la 1 lună interval) este precedată de proteinurie intermitentă, apărută mai ales după efort sau în cursul unei stări febrile. Proteinuria de efort a fost chiar propusă ca test diagnostic pentru leziunile glomerulare incipiente (27). Studiul electroforetic al proteinelor eliminate în cursul unui efort de către diabeticii insulinodependenți cu funcție renală normală a arătat că greutatea moleculară a proteinelor poate atinge 170 000—215 000 daltoni. O creștere temporară a permeabilității glomerulare, accentuată în cursul efortului, poate fi indusă de creșterea vîscozității sîngelui (29) și de existența unei presiuni arteriale diastolice crescute. Dacă în mod normal albuminuria bazală este de cca 6µg/min. și nu crește la efort, la diabeticii cu peste 15 ani vechime, ea este de 95 µg/min. crescînd la efort la 264 µg/min. (27).

Mecanismul proteinuriei nu mai poate fi interpretat exclusiv prin conceptul „porilor“ glomerulari. Membrana bazală trebuie considerată ca un gel prin care pot trece molecule de dimensiuni diferite în raport cu presiunea intracapilară din glomerul, cu interacțiunea electrostatică dintre sarcinile aflate pe proteinele sanguine și cele din membrana bazală, cu dimensiunile proteinelor ce traversează filtratul glomerular și cu vîscozitatea sîngelui (a cărui creștere induce relaxarea arteriolelor aferente). Aceasta din urmă crește în dezechilibrele metabolice prelungite prin creșterea fibrinogenului (17), a glicoproteinelor sau a altor metaboliți de natură proteică. Proteinuria este definită prin eliminarea urinară a cel puțin 500 mg proteine totale în 24 ore. Realizarea unei metode radioimunologice sensibile (Keen și Chlouverakis, 1963), care a permis determinarea unor concentrații scăzute ale albuminuriei urinare, a dus la constatarea existenței microproteinuriei precedînd cu mulți ani apariția proteinuriei.

La subiectul normal, eliminarea urinară de albumină nu depășește 18 mg/24 ore sau 12 µg/minut, iar albuminuria reprezintă doar 11% din proteinuria totală.

Prezentăm, după Viberti și Keen (26), fazele evolutive ale afectării glomerulare:

Faza inițială este reprezentată de microalbuminuria cuprinsă între 12—30 µg/min (18—45 mg/24 ore). În această fază, rata de filtrare glomerulară este crescută. Microalbuminuria apare prin alterări ale hemodinamicii glomerulare (în special fluxul plasmatic renal și presiunea hidraulică transglomerulară), care duc la o creștere a filtratului glomerular și implicit a cantității de albumină filtrată prin glomerul.

Faza de albuminurie selectivă este reprezentată de microalbuminuria cuprinsă între 50—90 µg/min. (50—200 mg/24 ore). Rata de filtrare glomerulară este normală sau crescută. Creșterea progresivă a microalbuminuriei se datorează pierderii progresive a sarcinilor electronegative de pe bariera hematoglomerulară. În aceste condiții, albumina fiind electronegativă (este un polianion) este filtrată mai ușor în cantități crescute.

Pierderea acestor sarcini electronegative este atribuită unor anomalii în sinteza glicozialoproteinelor și a proteoglicanilor. Distrugerea „barierei electrice“ este progresivă și devine aproape completă în momentul instalării macroproteinuriei. Albuminuria este selectivă și procentul ei față de eliminarea totală de proteine urinare crește de la 22% spre 50% în faza macroproteinuriei.

După 6—14 ani, 80% din pacienții cu albuminurie între 50—200 mg/24 ore dezvoltă macroproteinurie, în timp ce numai 4% din pacienții cu albuminurie sub 50 µg/min intră în faza cu macroproteinurie.

Fazele inițiale și de albuminurie selectivă sînt parțial reversibile prin intensificarea controlului diabetului cu obținerea cvasi normoglicemiei.

Tranziția spre faza evolutivă următoare este marcată de proteinuria intermitentă.

Faza de macroproteinurie. Albuminuria depășește 200 mg/24 ore, iar proteinele totale urinare ating cel puțin 500 mg/24 ore.

În acest stadiu, rata de filtrare glomerulară începe să scadă progresiv, în medie cu 1,2 ml/min/lună, iar evoluția este inexorabilă spre insuficiența renală terminală. Bariera hematoglomerulară și-a pierdut complet selectivitatea electrică; se adaugă și progresează pierderea selectivității de mărime. Pe măsură ce rata de filtrare glomerulară scade, dispare caracterul selectiv al proteinuriei, pe lîngă albumine eliminîndu-se și proteine plasmatice macromoleculare.

Apare hipertensiunea arterială, care duce la o creștere a presiunii glomerulare în glomerulii restanți, factor de accelerare a evoluției spre insuficiența renală terminală.

În această fază, nici controlul metabolic cel mai riguros nu reușește să atenueze ritmul de progresie spre insuficiența renală terminală. De la debutul macroproteinuriei pînă la deces, timpul mediu de supraviețuire este de 7 ani.

Singura măsură terapeutică capabilă să încetinească ritmul de evoluție în această fază este tratamentul eficient al hipertensiunii arteriale și, în curs de evaluare, modificarea conținutului de proteine al dietei.

Întrucît aproximativ 40% din copiii diabetici dezvoltă în cursul evoluției bolii o proteinurie, studiul microalbuminuriei trebuie să facă parte din examenele periodice obligatorii. O atenție deosebită trebuie acordată grupelor de bolnavi cu risc crescut: debutul bolii sub 10 ani; sexul masculin; hiperfiltrarea glomerulară la debut; presiunea arterială crescută.

Formele clinice ale glomerulosclerozei diabetice cuprind: a) *proteinuria izolată* (uneori asociată cu hematurie minoră, iar în caz de infecție urinară și cu leucociturie), care rareori depășește 3 g/24 ore. La acești bolnavi, se întîlnește deseori și o creștere a presiunii arteriale diastolice peste 95 mmHg, deși creatinina este normală, iar filtratul glomerular depășește 80 ml/min./1,73 m^2. Ulterior, creșterea presiunii arteriale este paralelă cu alterarea funcției renale. Fără a implica hipertensiunea în geneza nefropatiei, se poate afirma că apariția ei va accelera progresia acesteia către insuficiență renală. În acest sens, efortul menținerii la diabetici a presiunii arteriale normale este justificat. Mecanismul hipertensiunii din glomeruloscleroză nu se cunoaște încă, deși au fost implicați în acest sens sistemul renină-angiotensină, aportul de sodiu, hiperinsulinemia plasmatică, catecolaminele și sistemul nervos central (21); b) *Sindromul Kimmelstiel-Wilson,* întîlnit la cca 5% din diabetici și caracterizat prin triada: proteinurie, edem, hipertensiune, poate ajunge după o perioadă mai scurtă (luni) sau mai lungă (ani) de la apariție, în stadiul de insuficiență renală cronică. Patogenia edemului a fost legată de proteinurie (poate depăși 8—10 g/24 ore) și hipoproteinemie, deși proteinuria poate apărea și în absența acesteia din urmă. Adesea se înregistrează paralel o creștere a α_2- și β-globulinelor, a glicoproteinelor serice, precum și a lipidelor plasmatice (colesterol, trigliceride, fosfolipide). Numai 10% din bolnavii cu leziuni glomerulosclerotice de tip nodular (singurele specifice pentru diabet) dezvoltă și un sindrom nefrotic clinic, subliniind discrepanța dintre modificările anatomice (mai importante) și cele clinice (inconstante); c) asocierea sindromului Kimmelstiel-Wilson cu pielonefrita cronică realizează așa-zisa *nefropatie diabetică mixtă,* numită și sindromul Wilson—Marble—Root. Nu este vorba de o sumare a simptomelor celor două asocieri, întrucît presiunea arterială sistolică de regulă scade (tensiunea arterială este „decapitată"), valorile revenind uneori în limite normale; d) în fine, *insuficiența renală cronică* este termenul final al oricărui tip de afectare renală, cînd bolnavul trăiește suficient de mult. Pe fondul proteinuriei izolate, a sindromului Kimmelstiel-Wilson, al pielonefritei cronice sau nefropatiei mixte, insuficiența renală este atestată de scăderea progresivă a *clearance*-ului la creatinină și apoi de apariția sindromului de retenție azotată. Progresia de la retenția azotată fixă (uree sub 100 mg/dl) la uremie se poate face lent (în cîțiva ani) sau rapid (cîteva luni). Momentul instalării insuficienței renale este de multe ori marcat de scăderea necesarului de insulină. Apariția hipertensiunii sau agravarea unei hipertensiuni coexistente agravează retenția azotată, precipitînd instalarea unor complicații oculare (hemoragii) sau coronariene (cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă). După 5 ani de la apariția proteinuriei, jumătate din diabetici mor în insuficiență renală terminală.

Evoluția glomerulosclerozei diabetice prezintă cîteva particularități: leziunile histologice pot rămîne fără o expresie clinică chiar după 20 sau 30 ani de evoluție a bolii; apariția proteinuriei pare a se înregistra numai la bolnavii cu predispoziție genetică pentru microangiopatie (de unde și asocierea frecventă cu retinopatia diabetică), fiind accentuată de dezechilibrul metabolic prelungit; timpul scurt între instalarea proteinuriei persistente și insuficiența renală este de 4—8 ani. Moartea survine în insuficiență renală terminală după alți 2—3 ani de evoluție; dacă glomeruloscleroza nu a apărut în primii 25 de ani de evoluție a diabetului există puține șanse ca ea să mai apară, uneori chiar în prezența unui dezechilibru metabolic prelungit.

Din punct de vedere *terapeutic*, cîteva aspecte merită a fi semnalate: 1. Întrucît un control metabolic corect poate preveni sau chiar ameliora semnele incipiente de afectare glomerulară, el trebuie urmărit cu cea mai mare atenție, recurgîndu-se la un tratament insulinic care să mimeze cît mai mult variațiile normale ale insulinemiei. Pompele portabile de insulină sau injecțiile zilnice multiple (3 sau 4 administrări de insulină/24 ore), constituie în momentul de față alternative preferabile tratamentului convențional cu una sau două injecții pe zi.

2. Deoarece nu dispunem pînă în prezent de un *marker* al predispoziției pentru glomeruloscleroză, urmărirea periodică a albuminuriei (eventual la efort) vizează depistarea precoce a acesteia. Cînd ea a fost pusă în evidență, cîteva măsuri suplimentare trebuie luate: măsurarea la fiecare 6 luni a tensiunii arteriale și tratarea creșterilor tensionale semnificative. Se va restrînge în acest moment aportul de sare la 5—6 g/zi și de proteine la 1 g/kilocorp/zi.

3. Instalarea insuficienței renale cronice (creatinină peste 1,3 mg/dl, uree peste 50 mg/dl) trebuie să impună o restricție proteică mai mare (50—60 g/zi) ținînd seama de proteinurie, care trebuie inclusă alături de ureea urinară în calculul toleranței la proteine:

$$\text{Toleranța la proteine} = \frac{\text{uree urinară} + 2}{2} \times 6{,}25 + \text{proteinuria.}$$

4. O creatinină peste 5 mg/dl impune dializa renală cronică sau dializa peritoneală. Dacă se are în vedere transplantul renal, el trebuie efectuat într-un stadiu precoce al insuficienței renale, cînd creatinina plasmatică nu a depășit 400—500 μ/mol/l (4,5—5,5 mg/dl). Transplantul renal este indicat mai ales la bolnavii sub 45 ani, care permite o supraviețuire de 3 ani în 75—95% din cazuri.

Pielonefrita cronică, deși nu face parte din leziunile specifice diabetului, se întîlnește totuși frecvent (între 20—40% din cazuri) la diabetici, în special la femei vîrstnice unde joacă un rol important vaginita, unii germeni, cum este Candida și infecții complicate. Prezența neuropatiei vegetative, cu disfuncție vezicoureterală, joacă un rol important în apariția infecțiilor urinare ascendente. Hipertensiunea (care poate fi și secundară pielonefritei), prin tulburările hemodinamice intrarenale, precum și alterările microvasculare de tip glomeruloscleroză sînt alți factori favorizanți. Ceea ce caracterizează pielonefrita diabeticului este frecvența mare a episoadelor de acutizare, precum și a *necrozei papilare acute*. Aceasta din urmă este o complicație gravă la care concură, pe lîngă infecția microbiană acută a parenchimului renal, și alți factori: rezistența scăzută antimicrobiană a bolnavilor diabetici; frecvența mare a leziunilor de glomeruloscleroză și de arterioscleroză renală; frecvența crescută a hipertensiunii arteriale. Necroza papilară acută se manifestă de regulă prin colică renală, febră, hipotensiune (chiar colaps), asociindu-se frecvent cu septicemie, piurie și instalarea (sau agravarea) insuficienței renale. Necroza papilară însă poate fi și o descoperire necroptică, fără ca tabloul clinic să fi sugerat această complicație.

BIBLIOGRAFIE — Microangiopatia diabetică

1. **Alberti K. G. M. M., Hockaday T. D. R.** — The biochemistry of the complications of diabetes mellitus, în: „Complication of Diabetes", H. Keen and J. Jarrett (sub red.), Ed. Edward Arnold, London, 1976.
2. **Barnett A. H., Spilipoulos A. J., Pyke D. A., Stubbs W. A., Burrin J., Alberti K. G. M. M.** — Metabolic studies in chloropropamid-alchool flush positive and negative type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients with and without retinopathy, Diabetologia, 1983, **24**, 213—215.
3. **Bodansky H. F., Wolf E., Cudworth G. A., Dean B. M., Nineham L. J., Botazzo G. F., Matthews H. A., Kurtz A. B., Kohner E. M.** — Genetic and immunologic factors in microvascular disease in type 1 insulin-dependent diabetes, Diabetes, 1982, **31**, 70—74.
4. **Caird F. J., Pirie A., Rausell T. G.** — Diabetes and the eye, Blackwell Scientific Publications, London, 1968.
5. **Cerami A., Stewens V. J., Mounier V. M.** — Role of nonenzymatic glycosilation in the developement of the sequeles of diabetes mellitus, Metabolism, 1979, **28**, 431—437.
6. **Cullinam T. R.** — Diabetic retinopathy and visual disability, Diabetologia, 1982, **23**, 504—506.
7. **Danielsen R., Helgason T., Arnason A., Jonasson F.** — HLA and retinopathy in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients in Iceland, Diabetologia, 1982, **22**, 297—298.
8. **Darnaud J., Denard J., Darnaud Ch.** — Étude à long terme de la prévalence de la rétinopathie diabetique chez les enfants soumis à un régime hypoglucidique, Rev. Franç. Endocrinol. Clin., 1981, **22**, 19—23.
9. **Dasmahapatra A., Urdauivia E., Cohen M. P.** — Growth hormone responses to thyreotropin-relasing hormons in diabetes, J. Clin. Endocrinol. Metabol., 1981, **52**, 859—863.
10. **Ditzel J.** — Affinity hypoxia as a pathogenetic factor of microangiopathy with particular reference to diabetic retinopathy, Acta Endocrinol., 1980.
11. **Dornan T. L., Ting A., McParson C. K., Peckar C. O., Mann J. I., Turner R. C., Morris P. C.** — Genetic susceptibility to the developement of retinopathy in insulin-dependent diabetics, Diabetes, 1982, **31**, 226—231.
12. **Dornan T. L., Carter R. D., Brown J. A., Turner R. C., Mann J. I.** — Low density lipoprotein cholesterol: an association with the severity of diabetic retinopathy, Diabetologia, 1982, **22**, 167—170.
13. **Engelman R. L., Kern T. S.** — Glucose control and eye, în: „Diabetes Management in the 80s", Peterson C. M. (sub red.), Praeger, New York, 1982.
14. **Frank R. N., Holman W. H., Podger M. J.** et al. — Retinopathy in juvenile onset type 1 diabetes of short duration, Diabetes, 1982, **31**, 874—882.
15. **Frost-Larsen K., Christiansen J. S., Parving H. M.** — The effect of strict short-term metabolic control on retinal nervous system abnormalities in newly diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetic patients, Diabetologia, 1983, **24**, 207—209.
16. Hypomagnesemia and diabetic retinopathy (Editorial), Lancet, 1979, **1**, 762.

17. **Ionescu-Tirgoviște C., Popa Elena, Herdea A., Ionescu C., Pop V., Sirbu S., Pop M.** — Relația dintre retinopatia diabetică și unii factori biochimici. Al IX-lea Simpozion „Zilele de diabetologie“, Arad, 21 mai, 1983.

18. **Larinkari J., Latikainen I.** et al. — Metabolic control and serum hormone levels and relation to retinopathy in diabetic pregnancy, Diabetologia, 1982, **22,** 327—332.

19. **Lauritzen T., Frost-Larsen K., Larsen H. W., Dekert T., Steno Study Group** — Effect of 1 year of near normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics, Lancet, 1983, 1, 200—204.

20. **Mauer M. S., Brown D. M., Steffes M. W.** — The relationship of glucose control to renal morphology in diabetes mellitus, în: ibid. 13.

21. **Parving H. N., Anderson A. R., Smith U. M., Oxenbol B., Edsburg B., Christiansen J. S.** — Diabetic neuropathy and arterial hypertension, Diabetologia, 1983, **24,** 10—12.

22. **Pirart J.** — Glycemic control and developement of diabetic nephropathy, Acta Endocrinol., 1981, (Suppl.), **242,** 41—42.

23. **Simonsen S. E.** — The value of the oscillatory potential in selecting juvenile diabetics as risk of developing proliferative retinopathy, Acta Ophtalmol., 1980, **58,** 865—878.

24. **Stenberg E. M., Andre J., Piroux J.** — Inhibition of the α-glucosidase specific for collagen dissacharide units in diabetic rat in kidney by in vivo glucose levels possible contribution to basement membrane thickening, Diabetologia, 1983, **24,** 286—289.

25. **Tamborlane W. B., Paklin J. E., Lagman M.** et al. — Long term improvement of metabolic control with the insulin pump does not reverse diabetic microangiopathy, Diabetes Care, 1982, 5 (Suppl.), 58—64.

26. **Viberti G., Keen H.** — The Patterns of Proteinuria in Diabetes Mellitus. Relevance to Pathogenesis and Prevention of Diabetic Nephropathy, Diabetes, 1984, **33,** 686—692.

27. **Viberti G. C., Keen H., Pickup J. C., Bilous R. W.** — Proteinuria and diabetic control in insulin-dependent diabetes mellitus, Acta Endocrinol., 1981, Suppl., **242,** 59—60.

28. **Weitzman M. B.** — Proposed metabolic disfunctions in diabetic microtromboses and microangiopathy, Metabolism, 1979, **28** (Suppl. 1), 401—406.

29. **West K. M., Erdreich L. J., Stoher J. A.** — A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes, Diabetes, 1980, **29,** 501—508.

30. **White N. H., Waltman S. R., Krupin T., Santiago J. V.** — Reversal of abnormalities in ocular fluorophotometry in insulin-dependent diabetes after 5 to 9 months of improved metabolic control, Diabetes, 1982, **31,** 80—85.

NEUROPATIA DIABETICĂ

Neuropatia diabetică (ND), una din cele mai frecvente complicații (15; 16) a diabetului zaharat (DZ) interesează atît sistemul nervos somatic, cît și pe cel vegetativ.

Descrierea inițială cea mai corespunzătoare a ND este atribuită lui Marchal de Calvi în 1864.

Leziunile sistemului nervos cauzate de DZ sînt polimorfe în ceea ce privește patogenia și manifestările lor clinice (15), iar frecvența lor este diferit apreciată, în raport cu criteriile folosite pentru diagnostic și în funcție de autori, care o evaluează între 0—90%. Unul din motivele acestei diferențe se explică pe de o parte prin loturile necomparabile, iar pe de altă parte prin faptul că, așa cum arată Slama și colab. (11), numai între 1—3% din diabetici prezintă semne obiective, 10—30% au semne minore de tip subiectiv și 20—30% au o ND asimptomatică, dar cu elemente obiective, inclusiv cele electrofiziologice.

Mincu (9), într-un studiu efectuat la 5 095 diabetici, a constatat prezența ND la 55,38%.

Pirrart 1977, Locke 1964 (cit. de 15) constată că 40—80% din bolnavii de DZ a căror boală evoluează de peste 20 ani au semne de atingere neurologică. ND se întîlnește în mod egal la cele două sexe; mai mult de 85% din bolnavi au peste 40 de ani (13).

Trebuie subliniată marea diferență numerică între cei care au dureri la nivelul membrelor inferioare și cei care au modificată viteza de conducere nervoasă motorie sau senzitivă.

Sînt autori care consideră că ND, ca și angiopatia diabetică, sînt de fapt părți componente ale DZ, diferind de la un bolnav la altul prin intensitatea modificărilor histologice și clinice.

Oricare din manifestările ND pot deveni evidente înainte de a se cunoaște existența DZ la bolnavul respectiv.

Clasificarea neuropatiei diabetice este foarte diferit prezentată de diverși autori, în raport cu distribuția anatomică a leziunilor, tipul nervului afectat, gradul asocierii cu implicarea vasculară etc. Redăm în tabelul III B.34 clasificarea prezentată de Ellenberg (7).

Tabelul III B.34

I. *Neuropatia somatică (periferică)*
- Extremitățile inferioare
  - neuropatie periferică
  - artropatie neuropată
  - ulcere neuropate
- Extremitățile superioare
- Neuropatii asimetrice
- Mononeuropatii
  - paralizia mușchiului extraocular
  - picior căzut — *foot drop*
- Amiotrofia diabetică
- Cașexia diabetică neuropată

II. *Neuropatia viscerală*
- Nervii cranieni
  - ochi — modificări pupilare
  - nervi cranieni VII, VIII, XII
- Tractul gastrointestinal
  - neuropatia esofagiană
  - gastropareza diabetică
  - intestin subțire:
    - enteropatie diabetică
    - sindrom de malabsorbție
    - diaree pancreatică
- Tractul urogenital
  - disfuncție vezicală neurogenă
  - vezică neurogenă incipientă
  - ejacularea retrogradă
  - impotența

III. *Sistem nervos autonom*
- Reflexe cardiovasculare
- Anhidroză
- Instabilitate vasomotorie

Din această clasificare, rezultă clar cît de polimorfe pot fi localizările și manifestările ND, de multe ori limitate de medici numai la manifestările de la nivelul membrelor inferioare. Cele două mari diviziuni ale ND, respectiv ND somatică și ND autonomă, coexistă (5) pe plan clinic, predominînd una sau alta din componentele fiecăreia.

O clasificare mai restrînsă, dar credem suficient de cuprinzătoare, este următoarea:

— mononeuropatia sau multineuropatia,

— neuropatia periferică,

— neuropatia vegetativă.

Clasificarea lui Ellenberg credem că suferă prin aceea că încadrează distinct ND viscerală de ND a sistemului nervos vegetativ.

Patogenia ND este încă subiect de discuție. Se acceptă, în general, o teorie metabolică și o teorie vasculară.

— Teoria metabolică susține rolul hiperglicemiei în determinarea modificărilor de la nivelul sistemului nervos. Aceste modificări au la un moment dat o expresie histologică, electrofiziologică, iar mai tîrziu și o expresie clinică. Se consideră că modificările electrofiziologice, așa cum este viteza de conducere motorie, sînt corelate direct cu hiperglicemia, întrucît corecția acesteia le ameliorează. Frecvența mai mare a neuropatiei diabetice în diabetul zaharat tip II, care în general este mai dezechilibrat metabolic, este un argument în favoarea legăturii care există între apariția ND și gradul de echilibru metabolic din DZ. Hiperglicemia, determinînd creșterea fructozei, sorbitolului și scăderea mioinozitolului, joacă un rol important. După cum se arată într-un raport al Comitetului de experți O.M.S. (15), leziunea anatomică tipică constă în alterarea celulelor Schwann care se exprimă prin leziuni de demielinizare segmentară. Cu cît nivelul glicemiei este mai ridicat, cu atît este mai crescută concentrația glucozei la nivelul celulei nervoase. În prezența hiperglicemiei, se constituie un edem al celulelor Schwann cu alterare anoxică datorită perturbării distribuției oxigenului la țesuturi și scăderii mioinozitolului. Creșterea sorbitolului intracelular legată de *shunt*-ul căii pentozelor, al cărui scop este de a metaboliza glucoza în exces în celule, a fost evocată în geneza neuropatiei diabetice periferice. La început, cilindraxul nu este interesat în mod evident, dar mai tîrziu apar și modificări ale axonilor. În ND dureroasă, s-au constatat alterări și în fibrele puțin mielinizate și amielinice care transmit excitațiile vegetative și excitațiile dureroase protopatice. Intensitatea diferitelor modificări metabolice și durata în care s-au constituit influențează gravitatea ND. Cu toate că evoluția ND nu este reversibilă, în mod obișnuit, un control mai bun al DZ determină ameliorarea leziunilor nervoase.

— Teoria vasculară susține că în mecanismul de apariție a neuropatiei diabetice, elementul important îl reprezintă microangiopatia de la nivelul *vasa-nervorum*, care antrenează tulburări în microcirculația și hrănirea sistemului nervos. Se fac astfel corelații între frecvența și severitatea neuropatiei diabetice și a angiopatiei diabetice. Complicațiile neurologice retiniene și renale se dezvoltă paralel, frecvența lor crește în măsură importantă după 10 ani de evoluție a DZ (15). De notat că ND care are o cauză vasculară, un infarct segmentar, ca în mononeuropatie și multineuropatii, are un prognostic mai bun decît cele atribuite tulburării metabolice. Aceasta se explică prin faptul că zona infarctizată este posibil să se recanalizeze.

În mecanismul patogenic al ND, factorul metabolic și vascular coexistă și se influențează reciproc (2).

Investigațiile electrofiziologice în ND sînt reprezentate de modificări ale vitezei de conducere nervoasă (VCN) senzitivă și motorie și ale electromiografiei, care pot fi modificate chiar în stadiul în care ND este asimptomatică clinic. Tulburările VCN senzitive se caracterizează prin scăderea amplitudinii și dispersiei temporale a potențialului activității senzitive. VCN motorie scăzută și la bolnavul asimptomatic clinic, se agravează în ND evidentă clinic. La bolnavii cu mononeuropatie sau mononeuropatii, VCN este modificată numai la nivelul nervului afectat (13). Cauza scăderii VCN este datorată probabil unei combinări între modificarea selectivă a axonilor cu conducere rapidă și a celor cu conducere lentă și este consecința fenomenelor de demielinizare. Se apreciază că VCN senzitivă este ireversibilă, în timp ce VCN motorie se îmbunătățește paralel cu corecția hiperglicemiei.

Electromiografia evidențiază denervare în musculatura afectată, chiar și cînd nu este o reducere importantă sau o pierdere a inervației (13).

Tabloul clinic. Simptomatologia este particulară fiecărei forme de ND. În mod obișnuit, afecțiunea se întîlnește ca o formă clinică cronică, dar există și forme clinice subacute sau acute foarte zgomotoase.

Simptomatologia subiectivă a ND a fost corelată cu leziunile histologice. În ND periferică, interesarea fibrelor nervoase cu diametru mare determină apariția paresteziilor în porțiunea distală a gambelor și la nivelul picioarelor, rar la mîini. Obiectiv, se constată diminuarea sau abolirea reflexului ahilean, a sensibilității vibratorii și tactile. Cînd sînt interesate fibrele nervoase subțiri, apare durere surdă sau accentuată, reflexele osteotendinoase cît și sensibilitatea cutanată și profundă sînt păstrate, dar dispare sensibilitatea termoalgică (13).

NEUROPATIA DIABETICĂ PERIFERICĂ

Neuropatia diabetică periferică (somatică) interesează nervii rahidieni și se manifestă la nivelul membrelor inferioare sau superioare, la nivelul trunchiului, extremității cefalice. Ea este totdeauna mixtă, cu predominanță senzitivă sau motorie.

În ND predominant senzitivă, tabloul clinic este dominat de durere și/sau parestezii. Durerea poate fi absentă, minimă, surdă, alteori este ascuțită, atroce, ca o arsură insuportabilă, mai ales noaptea, făcînd somnul imposibil; bolnavul nu poate suporta nici atingerea lenjeriei de pat (ND acută sau subacută). Durerea este ameliorată de mers. Paresteziile sînt descrise de bolnav ca senzații de răceală, furnicături, înțepături, amorțeli sau arsuri la nivelul picioarelor.

Sensibilitatea la gambe scade în sens distal, în jumătatea inferioară a gambelor și la picioare sensibilitatea tactică și termoalgică fiind mult diminuată sau absentă. Astfel se explică de ce asemenea bolnavi, care pentru a-și încălzi picioarele și le pun pe radiatorul electric, pe soba fierbinte, folosesc sticle cu apă fierbinte, fac băi fierbinți, se prezintă cu arsuri importante fără să fi simțit temperatura foarte crescută. Aceeași situație poate apărea cînd un astfel de bolnav merge cu picioarele goale pe nisipul fierbinte al unei plaje. Bolnavul trebuie avertizat despre aceste eventualităţi, pentru a fi evitate.

Noi am publicat (6) observaţii personale atît cu arsuri importante la nivelul picioarelor, cît şi de ND acută în care am fost nevoiţi să administrăm pentru un timp chiar opiacee, ca bolnavul să poată dormi. Prognosticul a fost favorabil după aproximativ 10 luni de tratament corect, în care a existat incapacitate de muncă.

La examenul obiectiv, se constată şi modificarea sensibilităţii profunde, evidenţiată prin diminuarea sau abolirea sensibilităţii vibratorii la nivelul picioarelor, gleznelor, maleolelor.

Tulburările motorii sînt puse în evidenţă prin scăderea forţei musculare şi prin diminuarea marcată sau abolirea reflexelor osteotendinoase, în special a reflexelor ahileene bilateral sau numai unilateral.

La nivelul membrelor superioare, ND somatică se poate manifesta prin atrofia muşchilor interosoşi ai mîinii, ai celor ai eminenţei tenare şi hipotenare, şi a muşchilor antebraţului. Poate apărea o astenie importantă care nu mai permite scrisul, dactilografiatul, chiar pieptănatul precum şi o afectare senzorială, care poate determina apariţia de arsuri sau traumatisme fără durere. Aceşti bolnavi se ard deseori la nivelul degetelor în timp ce fumează sau gătesc (7).

Mononeuropatia sau polineuropatia poate interesa oricare din nervi, unul sau mai mulţi deodată, diseminat, succesiv, simultan, dar niciodată simetric. Pot fi interesaţi şi nervii cranieni (mai ales perechile III şi VI, dar şi perechile VII, VIII şi XII).

Amiotrofia diabetică este una din formele ND localizată unilateral la nivelul coapsei sau fesei, ce se manifestă prin durere accentuată, uneori insuportabilă, însoţită de insomnie, depresiune psihică, alterarea stării generale (15) şi prin atrofia muşchilor respectivi. Amiotrofia cvadricepsului poate fi severă şi antrenează adesea o incapacitate funcţională, astfel că bolnavul nu poate să se ridice în poziţie şezînd, fără a se ajuta cu mîinile. Circumferinţa coapsei este diminuată. Prognosticul este în general bun, dar timpul pînă la instalarea ameliorării este uneori de luni de zile. Tratamentul trebuie să asigure în primul rînd echilibrul metabolic perfect al DZ, în rest este simptomatic: antalgice majore, cu grijă de a evita dependenţa şi antidepresive. Tratamentele fizice au un efect bun.

Caşexia diabetică neuropatică se întîlneşte rar şi se caracterizează printr-o scădere marcată în greutate şi dureri mari, asociaţie care uneori sugerează un proces neoplazic. Este întîlnită mai ales la bărbaţi peste 60 de ani, fiind prezente şi alte localizări ale ND. Bolnavii sînt depresivi, au crize de plîns, insomnii, anxietate şi anorexie marcată. Prognosticul este bun, deşi nu există o terapie specifică. De obicei, se instalează o ameliorare spontană cu recîşigarea greutăţii şi dispariţia simptomelor neurologice.

NEUROPATIA DIABETICĂ VEGETATIVĂ

Neuropatia diabetică vegetativă, în general mai puţin cunoscută de medic, are manifestări clinice polimorfe (3), în funcţie de posibilităţile ei de a interesa practic toate zonele unde există inervaţie vegetativă. În unele cazuri, ea poate afecta în mod grav viaţa de fiecare zi a bolnavului.

— La nivelul aparatului digestiv, ND poate interesa toate segmentele. Uneori apare o hipotonie generalizată însoțită de o contracție ineficientă a musculaturii netede. Adesea, manifestările predomină numai la nivelul unui segment al tubului digestiv, cel puțin în mod evident (6).

Manifestările sînt de tip diskinetic la nivelul esofagului, de tip paretic la nivelul stomacului (gastropareza diabetică), diaree predominant nocturnă la nivelul intestinului și de tip diskinezie hipotonă la nivelul veziculei biliare, pe care unii o consideră că ar explica în parte frecvența crescută a litiazei biliare la diabetici, față de nediabetici.

Gastropareza diabetică se poate manifesta prin anorexie, plenitudine gastrică, grețuri, vărsături și sughiț. Aceste tulburări fac dificil tratamentul DZ și există riscul să apară hipoglicemii (6).

Tudor și colab. (14) au observat prezența gastroparezei la 16 bolnavi cu DZ, care aveau concomitent și scăderea VCN motorie pe sciaticul popliteu extern la 38 m/sec.; 3 prezentau și hipotensiune ortostatică, iar 4 și diaree nocturnă, ceea ce exprimă clar interesarea concomitentă a mai multor teritorii. Gastropareza diabetică trebuie diferențiată de stenoza pilorică organică, pentru a se evita o intervenție chirurgicală nejustificată. Tratamentul cu metoclopramid, 30 mg/zi pe cale orală, timp de 7 zile, a permis ca la repetarea examenului radiologic să se noteze, în raport cu examenul anterior, diminuarea de volum a stomacului, unde peristaltice de intensitate sporită, pasaj baritat piloric îmbunătățit, concomitent cu o ameliorare evidentă a simptomatologiei clinice.

Diareea este întîlnită mai ales la bărbații tineri, sub 40 de ani, cu DZ tip I, incorect tratați (12). Numărul de scaune poate ajunge la 20—30/zi, apărînd mai ales după prînzuri sau noaptea (6), fără malabsorbție evidentă (4). Uneori apare și incontinență de fecale. Diareea nu este însoțită de dureri abdominale, dar adesea apar vărsături datorate gastroparezei. Tipic, diareea evoluează în perioade de cîteva zile sau săptămîni, cu intervale de cîteva săptămîni sau luni de scaune normale sau chiar constipație (4). Pentru diagnosticul pozitiv pledează și prezența altor manifestări de ND vegetativă sau periferică. Ea trebuie diferențiată de diareele de alte cauze, inclusiv de diareea dată de biguanide. Tratamentul este dificil; uneori pot fi utile antibiotice și beta-blocante (12). Barkin și Skyler (4) recomandă ampicilină 250 mg×4/zi, timp de o săptămînă, în fiecare lună.

Constipația este întîlnită la circa 20% din bolnavii cu DZ și ND. Uneori este vorba de un colon aton. Pentru a exclude o altă cauză, se vor efectua examenul radiologic al tubului digestiv și sigmoidoscopia. Tratamentul este simptomatic, cu laxative și metoclopramid (4).

La nivelul aparatului cardiovascular, neuropatia vegetativă explică tahicardie constantă (90—100) în clinostatism și ortostatism, nemodificată de manevra Valsalva, în timpul căreia distanța R—R rămîne neinfluențată datorită interesării parasimpaticului.

Hipotensiunea ortostatică (scăderea tensiunii sistolice cu 30 mmHg sau mai mult în ortostatism), este de asemenea una din manifestările neuropatiei diabetice vegetative, fapt care obligă la determinarea tensiunii arteriale la diabetici atît în clinostatism cît și în ortostatism. Ea poate fi uneori agravată sau revelată de unele medicamente hipotensive, îndeosebi de cele cu acțiune centrală, cît și de afecțiuni care au obligat la un repaus prelungit la pat. Hipotensiunea ortostatică este datorită denervării simptomatice, poate fi asimptomatică, dar alteori invalidează bolnavul făcîndu-i imposibilă poziția în ortostatism. Tratamentul are în vedere evitarea poziției culcat în timpul zilei (15), purtarea de ciorapi elastici la nivelul membrelor inferioare, a unui corset. Administrarea de minicortid poate fi încercată, dar de obicei este ineficace.

La nivelul cordului, ND vegetativă poate determina un stop cardiorespirator urmat de moarte subită (16), mai ales la diabeticii sub anestezie sau tratați cu medicamente care deprimă centrul respirator. Page și Watkins (cit. de 11) au raportat apariția unui stop cardiorespirator la 8 tineri diabetici între 31—41 de ani, cu neuropatie vegetativă gravă, instalat în condițiile apariției unui grad de anoxie (anestezie sau medicamente depresoare ale centrului respirator și urmat în 3 cazuri de exitus.

Frecvența manifestărilor cardiovasculare face din ele un element pentru diagnosticul de ND vegetativă (6).

Tulburările urinare și genitale sînt manifestări frecvente ale ND. La nivelul vezicii urinare, se produc multiple modificări ale inervației, care determină alungirea intervalelor micționale, absența nicturiei și creșterea cantității de urină eliminată dimineața. Mai tîrziu, apare o golire incompletă a vezicii. Retenția acută de urină este rară. Poate apărea infecție urinară secundară stazei, care trebuie corect tratată. Datorită aceleiași afectări a sistemului nervos vegetativ, la bărbați apare impotență sexuală și rareori ejaculare retrogradă (6; 16). Impotența, de cele mai multe ori organică (neurogenă) și frigiditatea sînt mult mai frecvente la diabetici decît la nediabetici (15). Dezvoltarea impotenței neurogene se instalează după mai mulți ani și este caracteristic faptul că libido-ul este păstrat și chiar crescut. Întrucît penisul și vezica urinară au o inervație comună, la diabeticii cu impotență sexuală trebuie căutate și semnele de vezică neurogenă (15). Ejacularea retrogradă se explică prin faptul că sfincterul intern al vezicii nu se contractă în timpul ejaculării (15).

În atonia de vezică urinară, se indică evacuarea periodică după un anumit orar, asistînd micțiunea prin presiune suprapubiană. Impotența datorată ND nu se remite. Nu este indicată administrarea de testosteron, care nu face decît să crească libido-ul, întrucît nu există un deficit de androgeni. Au fost propuse proteze sau implanturi peniene (12).

În ND vegetativă, sînt prezente uneori tulburări ale reglării sudorale și motricității vasculare. Se constată anhidroză, care inițial interesează jumătatea inferioară a corpului, dar care ulterior poate cuprinde tegumentele în întregime. Această perturbare determină fisurarea pielii la nivelul picioarelor (risc de infecție și gangrenă), dar poate constitui și o sursă de eroare în caz de hipoglicemie, prin lipsa transpirației caracteristică acestei stări. Uneori, poate exista o hiperhidroză la față sau în partea superioară a corpului după un consum de alimente, mai ales brînză sau alimente aromate.

La nivelul ochiului, se constată uneori o pupilă mică, ce răspunde slab sau deloc la lumină; totuși, semnul Argyll-Robertson este rar (11).

Osteoartropatia diabetică afectează piciorul, interesînd atît scheletul (osteopatie), cît și articulațiile de la acest nivel (artropatie). Osteoartropatia diabetică a piciorului trebuie diferențiată de modificarea osoasă întîlnită în siringomielie, lepră, paraplegia posttraumatică, tabes. Mersul devine anormal, se redistribuie punctele de presiune maximă, apar calusuri, mai ales la extremitatea distală a metatarsienelor, care se pot ulcera producînd ulcerul neuropat (fig. III B.38), cu posibilitate de infectarea secundară ce creează un risc deosebit pentru bolnav. Piciorul este scurtat, lărgit, cu aplatisarea arcurilor longitudinale (15).

În osteoartropatia diabetică, se constată o serie de modificări radiologice, dintre care cele mai importante sînt: osteoporoza, osteoliza, îngustarea corticalei, fracturi spontane, scurtarea falangelor, interesarea articulațiilor tarsiene și tarsometatarsiene.

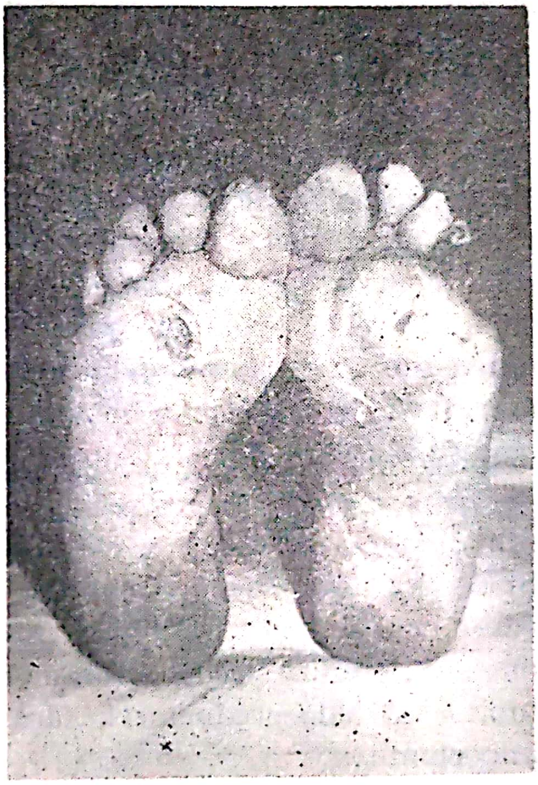


Fig. III B. — 38 — L.P., 62 ani, DZ tip II, osteoartropatie diabetică cu ulcere plantare bilateral și gangrenă diabetică degetele IV, V piciorul stîng.

Diagnosticul pozitiv al ND este clinic și/sau electrofiziologic. Uneori ND, în oricare din multiplele ei manifestări este prilej de a se pune diagnosticul de DZ, întrucît pînă atunci boala evoluase asimptomatic.

Diagnosticul diferențial al ND trebuie făcut cu multiple alte afecțiuni. ND periferică trebuie diferențiată de alte neuropatii: endocrine, hipoglicemice, uremice, ereditare, carențiale, neoplazice, toxice și medicamentoase. Afecțiuni cu tablou clinic asemănător ND periferice, sînt: siringomielia, sindromul Guillain-Barré — mielita inflamatorie acută, scleroza multiplă, poliomielita, polimiozita, amiotrofia luetică, compresiunea radiculară produsă de discopatie vertebrală, boala Paget etc. (2).

Prognosticul ND este în general bun, în comparație cu alte complicații ale DZ. Prognosticul depinde de tipul de neuropatie (10). În mononeuropatie și în polineuropatie el este bun, dar este necesar un timp de pînă la 1 an, pentru o remisiune sau ameliorare. În neuropatia periferică a extremităților, prognosticul este mai puțin favorabil, dar cu timpul, în marea majoritate a cazurilor, hiperestezia cutanată dispare, durerile și parestezile diminuă. Reflexele ahileene nu reapar decît în mod excepţional, ca şi sensibilitatea vibratorie. În ND vegetativă, unele tulburări pot ceda spontan sau după tratament, cum sînt gastropareza, diareea, hipotensiunea ortostatică.

ND vegetativă poate să constituie, uneori, o infirmitate penibilă, mai mult sau mai puţin invalidantă, ca în cazul asocierii hipotensiunii ortostatice accentuate cu tulburări urinare şi dezordini digestive (6). ND vegetativă are influenţă negativă şi asupra duratei de viaţă a diabeticilor, crescîndu-le mortalitatea.

Prognosticul trebuie considerat în raport şi cu coexistenţa celorlalte complicaţii şi în primul rînd a macro- şi microangiopatiei diabetice.

Tratamentul ND ridică numeroase probleme, întrucît nu există pînă în prezent o medicaţie eficace. Evoluţia NB netratată fiind uneori favorabilă, nu se poate preciza care este de fapt contribuţia unuia sau altuia din numeroasele medicamente şi metode fizice folosite. Deoarece toate tipurile de ND apar mai frecvent şi se remit mai greu în cazurile cu DZ dezechilibrat, se impune totdeauna un control riguros al hiperglicemiei (12), inclusiv adăugarea insulinei în doze corespunzătoare, chiar atunci cînd forma clinică de DZ nu ar obliga în mod obişnuit la insulinoterapie.

Dintre medicamentele folosite amintim: vitamine din grupul B, difenilhidantoina, sulfatul de chinină (9), carbamazepina (Tegretol, Finlepsin, Stazepin), de 3 ori pe zi cîte 200 mg, medicamente care uneori ne-au dat rezultate bune. S-a folosit în plus mioinozitolul şi inhibitori ai aldozoreductazei. Fagius şi colab. (8), au folosit în tratamentul ND sorbinilul, inhibitor al aldozoreductazei, fără să poată prezenta rezultate favorabile importante.

Antidepresivele şi psihoterapia sînt recomandate. Fizioterapia este utilă, inclusiv în amiotrofia diabetică. Se indică în plus băi calde, masaj, exerciţii fizice în limita în care sînt tolerate. În ceea ce priveşte tratamentul neuropatiei diabetice vegetative, acesta a fost prezentat la fiecare din multiplele ei manifestări.

BIBLIOGRAFIE — Neuropatia diabetică

1. **Băcanu S. Gh.** — Gangrena diabetică, Editura Facla, Timişoara, 1973.
2. **Băcanu S. Gh., Anghelescu Lucia, Şerban V.** — Medicaţia metabolică, Editura Medicală, Bucureşti, 1978.
3. **Băcanu S. Gh.** — Diabetul zaharat, în: Clinică Medicală, C. I. Negoiţă, R. Vlaicu, D. Dumitraşcu (sub red.), Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1983.
4. **Barkin S. J., Skyler S. J.** — The gastrointestinal system in diabetes, în: Diabetes Mellitus and Obesity, Brodoff N. B., Bleicher J. S. (sub red.) Williams & Wilkins, Baltimore—London, 1982.

5. **Cabezas-Cerrato J., Iglesia M., Lado J., Aranjo D, Juan Gaudiero G., Odriozola A.** — Autonomic cardiovascular neuropathy in diabetes. Incidence and correlation with the somatic polineuropathy, *Diabetes research and clinical practice*, supl. 1, Madrid, 1985.

6. **Dairou R.** — Neuropathie végétative du diabète. *Nouv Presse méd.*, 1981, *10*, 35, 2867—2868.

7. **Ellenberg M.** — Diabetic neuropathy, în: Diabetes Mellitus, Theory and Practice, Third Edition, Medical Examination Publishing, New York, 1983.

8. **Fagius J., Brattberg A., Jameson S., Berne C.** — Limited benefit of treatment of diabetic polineuropathy with an aldose reductase inhibitor. A 24-week controlled trial, *Diabetologia* 1985, *28*, 323—329.

9. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Editura Medicală, București, 1977.

10. **Slama G.** — La neuropathie diabétique, în: Precis de Diabétologie, M. Derot (sub red.), Masson, Paris, 1977.

11. **Slama G., Hautecouverture M., Tchobroutsky G.** — Formes graves de neuropathies diabétiques, Journés de Diabétologie Hôtel-Dieu, 1978, Flammarion.

12. **Smajda M.** — Les diarrhées motrices, *Rev. Médecine*, 1981, *22*, 41, 2563—2566.

13. **Thomas K. G.** — Diabetic neuropathy, in *ibid.* 4.

14. **Tudor G., Maria Mogoșeanu, Lucia Anghelescu, Gabriela Negrișanu, Șerban V., Băcanu Gh., Rodica Tudor** — Posibilități diagnostice și terapeutice în gastropareza diabetică, *Viața Medicală*, 1985, *32*, 6, 253—257.

15. * * * — Les neuropathies péripheriques, Rapport d'un groupe d'étude de l'O.M.S., Genève, 1980.

16. W.H.O. Technical Report Series 727/1985, Diabetes mellitus, Report of W.H.O. Study Group.

MODIFICĂRI HORMONALE SECUNDARE ÎN DIABETUL ZAHARAT

HORMONUL DE CREȘTERE

Numeroși autori au raportat niveluri plasmatice crescute ale hormonului de creștere la bolnavii cu diabet zaharat insulinoindependent insuficient echilibrat, cît și în diabetul insulinoindependent fără obezitate.

Sporirea nivelului hormonului de creșterea corelat cu gradul de variabilitate al glicemiei și nu cu intensitatea hiperglicemiei.

Secreția de hormon de creștere este declanșată de hipoglicemie, dar și de o scădere a glicemiei fără ca să atingă un nivel hipoglicemic. În acest context, variabilitatea nivelului glicemiei, așa cum se întîmplă în diabetul zaharat insuficient echilibrat, ar putea explica parțial anomalia de secreție a hormonului de creștere.

La subiectul normal, creșterea glicemiei suprimă secreția hormonului de creștere, fenomen care nu se observă în diabetul zaharat insulinodependent dezechilibrat.

Anomalia de secreție a hormonului de creștere nu pare să se datoreze unei alterări a funcției hipotalamohipofizare, deoarece administrarea exogenă de somatostatină inhibă secreția de hormon de creștere și în aceste cazuri (6). Totuși în diabetul de tip I se constată o tulburare a secreției de hormon de creștere după GRF („growth hormone releasing factor“) (Sharp 1984).

Tulburarea secreției hormonului de creștere nu a fost evidențiată în cazurile cu diabet zaharat insulinoindependent nou descoperit (8). Ea a devenit manifestă după un timp oarecare de evoluție a bolii, în care echilibrul metabolic a fost nesatisfăcător.

În ciuda nivelurilor plasmatice crescute ale hormonului de creștere la copii cu diabet zaharat insulinodependent prost echilibrat, ritmul de creștere este încetinit.

Progresele recente în terapia diabetului zaharat și în mijloacele de investigație au permis clarificarea parțială a acestui aspect aparent paradoxal. Se știe că hormonul de creștere își exercită acțiunea la nivelul condrocitelor cartilajului de creștere prin intermediul somatomedinelor (în special somatomedina C sau IGF 1). Prin folosirea unor metode precise, specifice, de dozare a somatomedinei C (metoda radioimunologică și metoda legării de receptorii specifici) s-a arătat că, în ciuda unor niveluri plasmatice crescute ale hormonului de creștere, nivelul plasmatic al somatomedinei C era subnormal sau la limita inferioară a normalului (17). Îmbunătățirea echilibrului metabolic printr-o metodă de tratament insulinic intensiv (metoda pompei de insulină) la un lot de copii și tineri cu diabet insulinodependent a dus la scăderea concentrației hormonului de creștere la niveluri normale și la creșterea nivelului somatomedinei C. Paralel, s-a observat că acești copii, care anterior normalizării biologice aveau un ritm de creștere scăzut, și-au recăpătat un ritm de creștere normal pe perioada menținerii normalizării biologice (17).

Concluzia care se desprinde din acest studiu, cît și din altele anterioare, este că dezechilibrul metabolic din diabetul zaharat influențează răspunsul unor organe-țintă la hormoni.

În acest caz, ficatul (sediul principal al elaborării somatomedinelor sub influența hormonului de creștere și a insulinei) devine parțial „rezistent“ la acțiunea hormonului de creștere și elaborează o cantitate scăzută de somatomedină. Scăderea secreției de somatomedină determină, printr-un mecanism de reglare tip *feed-back*, creșterea nivelului secreției hormonului de creștere (2). Creșterea nivelului acestui hormon a fost implicată în apariția complicațiilor cronice degenerative ale diabetului zaharat (microangiopatie, macroangiopatie) încă din 1952 de Luft și colab., care au observat că ablația hipofizară urmată de tratament substitutiv cu hormoni tiroidieni, corticoizi și steroizi sexuali poate stopa dezvoltarea complicațiilor vasculare diabetice. Acest concept a fost sprijinit de regresia spectaculară a leziunilor de retinopatie diabetică după o necroză hipofizară *post-partum* într-un caz publicat în 1953 de Poulsen (9).

Pe de altă parte, complicațiile vasculare sînt absente la subiecții cu diabet zaharat și nanism hipofizar prin deficiență izolată de hormon de creștere (14).

Efectul hiperglicemiant, lipolitic și cetogen al hormonului de creștere este evident în condițiile carenței de insulină.

Din acest motiv, nivelul crescut al hormonului de creștere în diabetul zaharat dezechilibrat poate fi nu numai o consecință a dezechilibrului metabolic, dar și un factor de contribuție la realizarea acestuia. În fine, s-a atribuit excesului secreției de hormon de creștere în diabetul zaharat dezechilibrat o participare în creșterea filtrării glomerulare și a fluxului plasmatic renal, observate din stadiile inițiale ale bolii și, posibil, în realizarea nefromegaliei diabetice (5).

Descoperirea somatostatinei a stîrnit interesul privind posibilitatea frînării medicale a secreției de hormon de creștere. Timpul scurt de înjumătățire al somatostatinei exclude însă, alături de efectul hiperglicemiant în diabetul insulinoindependent, folosirea ei în acest scop. Obținerea prin sinteză a unor analogi ai somatostatinei, cu acțiune inhibitorie selectivă, ar putea constitui o metodă de tratament în viitor.

GLUCAGONUL

Atit în tipul I de diabet zaharat, cit și în tipul II există o hipersecreție relativă de glucagon, mai pregnantă însă în diabetul de tip I, insulinoindependent. În acest tip de diabet, populația celulară a insulelor este reprezentată predominant de celulele A (secretante de glucagon) și celule D (secretante de somatostatină).

Diabetul zaharat decompensat se caracterizează prin creșterea excesivă a producției hepatice de glucoză (prin glicogenoliză și neoglucogeneză) și cetogeneză. Creșterea producției hepatice de glucoză duce la hiperglicemie și glicozuria intensă observată în aceste situații. Aceste tulburări pot fi explicate, după cum afirmă Unger, prin prisma „anomaliei bihormonale“ din diabetul zaharat: insuficiența secreției insulinice (relativă ori absolută), la care se asociază excesul (relativ ori absolut) al secreției glucagonului (18).

Inhibiția secreției de glucagon este un proces care necesită energie provenită din utilizarea glucozei.

Insulina exercită un efect inhibitor direct asupra secreției celulei A, probabil prin diminuarea nivelului cAMP ciclic.

La subiectul normal, hiperglicemia produce supresia secreției de glucagon prin cumularea celor două efecte, deoarece favorizează creșterea secreției de insulină care inhibă secreția de glucagon a celulei A (probabil și prin mecanism „paracrin“) și promovează de asemenea utilizarea glucozei în celula A pancreatică.

În diabetul zaharat de tip I, hiperglicemia nu mai suprimă secreția de glucagon deoarece nu se mai însoțește de eliberarea de insulină din celulele B. Aceasta explică de ce răspunsul glucagonului este exagerat la administrarea de insulină și la prînzul proteic.

Cu toată hiperglucagonemia caracteristică diabetului dezechilibrat, răspunsul glucagonului la hipoglicemia indusă prin insulină este net diminuat, fiind caracteristic pentru diabetul de tip I (3).

În cadrul acestui diabet există totuși o eterogenitate a răspunsului glucagonului la hipoglicemia indusă prin insulină, în sensul că, deși rămîne net scăzut față de răspunsul subiecților normali, el este mai mare la diabeticii care mai păstrează o rezervă de secreție a celulelor B pancreatice, comparativ cu cei la care această rezervă este absentă (13).

Cauza alterării răspunsului secretor al glucagonului la hipoglicemia insulinică în diabetul de tip I rămîne încă necunoscută.

Este demn de menționat că viteza de revenire a glicemiei după hipoglicemia indusă prin insulină, cît și nivelul hipoglicemic maxim au fost identice la bolnavii cu și fără rezerve de secreție a insulinei endogene, în ciuda diferențelor de răspuns ale glucagonului (13). Lipsa răspunsului adecvat al glucagonului la hipoglicemie poate fi supleată prin riposta adrenalinică, contrareglarea la hipoglicemie nefiind astfel alterată major.

Totuși, modificarea răspunsului secreției de glucagon la hipoglicemia indusă prin administrare de insulină determină o revenire mai lentă a glicemiei în comparație cu subiecții normali. Această anomalie nu a putut fi corectată prin normalizarea de durată a glicemiei printr-un tratament insulinic intensiv (3).

CATECOLAMINELE

Glucagonul și catecolaminele sînt factorii cei mai importanți de contrareglare a glucozei după hipoglicemie.

Diabeticii cu neuropatie vegetativă prezintă un răspuns alterat al catecolaminelor la efort, ortostatism și la hipoglicemie.

Mai mulți autori au demonstrat o scădere a nivelului plasmatic bazal al noradrenalinei la diabeticii cu neuropatie vegetativă, comparativ cu subiecții normali sau diabetici fără neuropatie vegetativă.

Cu ocazia modificării de postură în ortostatism sau a unui exercițiu muscular, nivelul noradrenalinei plasmatice crește semnificativ la subiecții normali și la diabeticii fără neuropatie vegetativă, dar nu și la diabeticii cu neuropatie vegetativă (4).

În studiile menționate nu au fost evidențiate diferențe în răspunsul adrenalinei plasmatice la efort și ortostatism între diabeticii cu și fără neuropatie.

Simptomele „de alarmă“ ale hipoglicemiei (agitație, transpirație, tremurături) sînt determinate de creșterea nivelului plasmatic al catecolaminelor. Răspunsul catecolaminelor este rapid la stimulul reprezentat de hipoglicemie. El precede cu aproximativ 10 minute răspunsul glucagonului.

Există cazuri în care aceste simptome „de alarmă“ nu sînt prezente și hipoglicemia se exteriorizează clinic prin semnele de neuroglicopenie care, într-un stadiu sever, îmbracă forma comei hipoglicemice (1).

Majoritatea studiilor efectuate pînă în prezent indică o alterare a răspunsului catecolaminelor la hipoglicemia insulinică în diabetul zaharat complicat cu neuropatie diabetică viscerală, comparativ cu diabeticii fără neuropatie viscerală și subiecții normali. Diferențele de răspuns privesc numai concentrația adrenalinei.

Diabeticii cu neuropatie viscerală au un nivel plasmatic bazal scăzut al adrenalinei, posibil datorită degenerării fibrelor simpatice preganglionare care inervează medulosuprarenala (10).

Răspunsul la hipoglicemie este similar în ce privește noradrenalina la subiecții cu și fără neuropatie diabetică viscerală. În schimb, răspunsul adrenalinei este semnificativ scăzut la diabeticii cu neuropatie viscerală comparativ cu cei fără neuropatie viscerală.

Aceasta indică o perturbare a activării medulosuprarenalei la pacienții cu neuropatie viscerală (10).

Adamson și colab. raportează date similare, demonstrînd la pacienții cu repetate come hipoglicemice în antecedente o scădere a răspunsului catecolaminelor (adrenalinei) la hipoglicemie.

Răspunsul diminuat sau absent al glucagonului la hipoglicemie în diabetul de tip I poate fi supleat, în contrareglarea glucozei după hipoglicemie, printr-o creștere compensatorie a secreției de adrenalină, care previne astfel o hipoglicemie fatală.

Adamson și colab. au demonstrat experimental că atunci cînd răspunsul glucagonului la hiperglicemia insulinică este blocat prin somatostatină, creșterea secreției de adrenalină permite contrareglarea glucozei.

În istoria naturală a deficienței răspunsului hormonal de contrareglare, inițial apare insuficiența de răspuns a glucagonului la hipoglicemie. Contrareglarea glicemiei se poate efectua prin creșterea „compensatorie" a răspunsului adrenalinei la hipoglicemie. Deficiența răspunsului adrenalinic apare mult mai tîrziu în cursul bolii și este probabil consecința alterării fibrelor preganglionare care inervează medulosuprarenala.

Contrareglarea neadecvată a glicemiei poate duce la hipoglicemii severe, frecvente, în cursul tratamentului cu insulină (19).

Eliberarea hormonilor de contrareglare ca răspuns la hipoglicemie este dependentă de centrii hipotalamici care mediază descărcarea de ACTH și hormon de creștere și activează sistemul simpatoadrenal prin căile nervoase vegetative nevraxiale și extranevraxiale (11).

În diabet, centrii nervoși pot fi afectați prin tulburări metabolice și vasculare, iar căile de conducere pot fi interesate la diverse niveluri în cadrul alterărilor neuropatice.

Se poate explica astfel diversitatea intensității alterării răspunsului hormonilor de contrareglare (ACTH, GH, cortisol, catecolamine) mergînd de la abolirea totală a răspunsului pînă la deficite izolate, disociate.

HORMONII TIROIDIENI

În diabetul zaharat care evoluează cu un echilibru metabolic nesatisfăcător, caracterizat prin valori crescute ale glicemiei, se întîlnește frecvent așa-numitul „sindrom T3 scăzut". Acești bolnavi sînt în genere eutiroidieni clinic. Sindromul apare datorită unei alterări în metabolismul hormonilor tiroidieni și se întîlnește și în alte stări. Unele din acestea au în comun cu diabetul zaharat o scădere a utilizării glucozei la nivelul țesuturilor.

Principalii hormoni tiroideni sînt tetraiodotironina (T4) și triiodotironina (T3). Acțiunea metabolică a T3 este de 3—4 ori mai intensă decît a T4 și se consideră în genere că T3 este hormonul tiroidian cu acțiune majoră asupra metabolismului energetic (15).

La nivelul țesuturilor periferice, T4 este monodeiodinat în proporție de 80%, acțiune din care rezultă 80% din cantitatea de T3 produs în organism (restul de 20% este secretat ca atare de glanda tiroidă) și 95% din rT3 („revers" T3), care are o activitate metabolică foarte redusă (5—10% din activitatea T4). Mai mulți autori (7; 12; 16) au raportat o scădere semnificativă a T3 concomitent cu o creștere a rT3 la diabeticii incomplet echilibrați. Nivelul bazal al T4 a fost însă normal.

S-a constatat o corelație negativă între nivelul T3 și cel al hemoglobinei glicozilate.

Aceste studii au sugerat că „sindromul T3 scăzut" se datorează unei alterări a conversiei extratiroidiene a T4 către T3 și scăderii catabolismului rT3. Ambele procese sînt independente de activitatea enzimei 5′ monodeiodinaza.

Studiile efectuate pe șobolanul cu diabet prin streptozocină au demonstrat că hiperglicemia reduce activitatea 5′ monodeiodinazei hepatice. În urma administrării de insulină, activitatea enzimatică revine după un interval de 72 de ore, sugerînd că revenirea poate implica sinteza „de novo" a enzimei (7).

În diabetul zaharat dezechilibrat, au fost descrise diminuări și în activitatea altor sisteme enzimatice. În revenirea acestor activități enzimatice, un rol hotărîtor îl joacă normalizarea utilizării glucozei sub influența tratamentului cu insulină. Utilizarea glucozei permite inducția enzimatică și revenirea activității perturbate.

Sindromul de scădere a T3 apare și în post, anorexie mentală, malnutriție, cît și în condițiile hrănirii cu o dietă izocalorică fără glucide. Situația se normalizează prin realimentația cu glucoză, sugerînd încă o dată existența unei corelații între nivelul utilizări glucozei și activitatea deiodinazei hepatice (7).

Recent, Madsbad (17) a raportat că și modificări recente ale echilibrului metabolic pot modifica nivelul plasmatic al T3 și rT3. Întreruperea tratamentului cu insulină a produs după 1 oră o scădere semnificativă a nivelului T3 și o creștere semnificativă a nivelului rT3 după 8 ore.

BIBLIOGRAFIE — Modificări hormonale secundare în diabetul zaharat

1. **Adamson U., Efendic S., Sing P. E.** and **Wajnot A.** — Lack of Epinephrine Response to Hypoglycaemia in Diabetics with Repeated Hypoglicaemic Comas, Diabetologia, 1980, **19**, 251 a.
2. **Berelowitz M., Szabo M., Firestone S., Chu L., Hintz R., Frohman L.** — Somatomedin C effects on hypothalamic somatostatin and pituitary growth hormone release in vitro: evidence for a negative feed back role in the regulation of growth hormone secretion, Clin. Res., 1980, **28**, 760 a.
3. **Bolli G., Calabrese G., De Feo P.** et al. — Lack of Glucagon Response in Glucose Counter-Regulation in Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetics: Absence

of Recovery After Prolonged Optimal Insulin Therapy, Diabetologia, 1982, 22, 100—105.

4. **Caviezel F., Margonato A., Slaviero G.** et al. — Plasma Catecholamines Behaviour in Diabetic Autonomic Neuropathy, Diabetologia, 1980, 19, 264 a.
5. **Christiansen J. S., Gammelgaard J., Frandsen A., Ørskov H.** and **Parving H. H.** — Kidney function and Size in Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetic Patients Before and During Growth Hormone Administration for One Week, Diabetologia, 1982, 22, 333—337.
6. **Shristensen S. E., Hansen A. P., Weeke J.** and **Lundbaek K.** — 24 Hours studies of the effects of somatostatin on the levels of plasma growth hormone, glucagon, and glucose in normal subjects and juvenile diabetics, Diabetes, 1975, 27, 300—306.
7. **Gavin L. A., Mc.Mahon F. A., Moeller Marie** — The Mechanism of impaired T_3 production from T_4 in Diabetes, Diabetes, 1981, 30, 694—699.
8. **Hayford J. T., Danney M. M., Hendrick J. A.** and **Thompson R. G.** — Integrated Concentration of Growth Hormone in Juvenile Onset Diabetes, Diabetes, 1980, 29, 391—398.
9. **Poulsen J. E.** — Houssay phenomenon in man: recovery from retinopathy in a case of diabetes with Simmonds Disease, Diabetes, 1953, 2, 7—12.
10. **Hilsted J., Madsbad S., Krakup T.** et al. — Hormonal, Metabolic and Cardiovascular Responses to Hypoglycemia in Diabetic Autonomic Neuropathy, Diabetes, 1981, 30, 626—633.
11. **Himsworth R. L.** — Hypothalamic control of adrenaline secretion in response to insufficient glucose, J. Physiol. (London), 1970, 206, 411—417.
12. **Madsbad S.** — Short-term Changes in Levels of Circulating T_3 and Reverse T_3 in Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetic Patients, Diabetologia, 1983, 24, 137.
13. **Madsbad S., Hilsted J., Krakup T.** et al. — Hormonal, Metabolic and Cardiovascular Responses to Hypoglycaemia in type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes with and without Residual B Cell Function, Diabetologia, 1982, 23, 499—503.
14. **Merimée T. J.** — A follow-up study of vascular disease in growth hormone-deficient dwarfs with diabetes, N. Engl. J. Med., 1978, 298, 1 217—1 222.
15. **Pittman C. S.** — Hormone Metabolism, in: „Endocrinology“, De Groot L. J. (sub red.), Ed. Grune & Stratton, 1979.
16. **Schlienger J. L., Anceau A., Chabrier G., North M. L.** and **Stephan F.** — Effect of Diabetic Control on the Level of Circulating Thyroid Hormones, Diabetologia, 1982, 22, 486—488.
17. **Tamborlane W. V., Hintz R. L., Bergman M., Genel M., Felig P.** and **Sherwin R.** — Insulin-Infusion — Pump Treatment of Diabetes. Influence of Improved Metabolic Control on Plasma Somatomedin Levels, N. Engl. J. Med., 1981, 305, 303—307.
18. **Unger R. H.** and **Orci L.** — Glucagon and the A cell, New Engl. J. Med., 1981, 304, 1 575—1 580.
19. **White N. H., Skor D. A., Cryer P. E.** et al. — Identification of Type I Diabetic Patients at Increased Risk for Hypogliycemia during Intensive Therapy, N. Engl. J. Med., 1983, 308, 485—491.

DIABETUL ZAHARAT

III. C. PROFILAXIE. TRATAMENT

PROFILAXIA DIABETULUI ZAHARAT

Conform cunoștințelor actuale, diabetul zaharat este o afecțiune nevindecabilă. În acest sens, prevenirea apariției bolii constituie singura soluție logică *(profilaxia primară).* Chiar dacă în cazuri sporadice o tulburare de glicoreglare de tip diabetic poate regresa sau chiar dispărea, se poate totuși aprecia că o dată instalat diabetul netratat va evolua către apariția unor complicații cronice invalidante. În această etapă, atenția trebuie îndreptată către prevenirea leziunilor degenerative *(profilaxia secundară)* prin optimizarea tratamentului, în raport cu tipul (insulinodependent sau insulinoindependent) de boală.

PROFILAXIA PRIMARĂ A DIABETULUI ZAHARAT

Eterogenitatea etiopatogenetică a diabetului zaharat impune o serie de măsuri diferite pentru tipul I și tipul II de boală.

Diabetul de tip I. Progresele făcute în înțelegerea etiopatogeniei diabetului de tip I, au creat premizele unor acțiuni profilactice în această formă de boală. Se știe astfel că pe fondul unei predispoziții genetice particulare (anumită structură antigenică determinată de unele grupe HLA înscrise în codul genetic al cromozomului 6, posibil și pe cromozomii 2 și 11), factorii declanșanți ai procesului imun care duce la distrugerea progresivă a celulelor B pancreatice sînt reprezentați fie de infecțiile virale, fie de unele substanțe toxice. În acest sens, au fost identificați o serie de virusuri cu potențial diabetogen. Se poate deci presupune că, cel puțin în unele cazuri, predispoziția genetică pentru diabet nu este suficientă pentru apariția bolii. Intervenția unei infecții virale devine obligatorie pentru declanșarea mecanismului imun patogen. În această situație, există speranța obținerii în viitor a unui vaccin prin care persoanele predispuse genetic pentru diabet să fie protejate împotriva germenilor cu potențial diabetogen (1; 3; 9).

Întrucît la animalele ce prezintă un diabet asemănător cu cel insulinodependent la om boala poate să apară chiar dacă animalele sînt păstrate în mediu steril, se ridică și posibilitatea intervenției la om a unui mecanism autoimun sau imun declanșat de alți factori decît cei virali. În această situație, perspectiva ingineriei genetice prin care să se modifice codul genetic al individului, pare îndepărtată, dacă nu chiar irealizabilă.

Ocazional, printre factorii declanșanți ai diabetului zaharat de tip I se numără dietele hiperglucidice și *stress*-urile psihice, elemente care trebuie avute în vedere în activitatea de prevenire a diabetului zaharat la grupele de populație cu risc crescut.

Diabetul zaharat de tip II. Principalele argumente în favoarea ideii dependenței diabetului de tip II de unii factori de mediu (deci prevenibili) sînt următoarele: creșterea dramatică a frecvenței diabetului zaharat înregistrat în ultimul deceniu s-a făcut pe seama cazurilor „neereditare", procentul diabetului „ereditar" rămînînd relativ constant; diferența de incidență a diabetului zaharat între mediul rural și cel urban; scăderea masivă a incidenței diabetului zaharat în timpul celui de al doilea război mondial, contrastînd cu creșterea lui la populațiile ce au acces la produse alimentare bogate în glucide rafinate; frecvența diabetului zaharat la persoanele obeze, această afecțiune fiind în mare măsură dependentă de aportul alimentar exagerat (12).

Factorii de mediu implicați în etiopatogenia diabetului de tip II capabili să explice observațiile menționate mai înainte și care pot fi avuți în vedere în acțiunile de profilaxie ale diabetului zaharat sînt aportul caloric global, aportul de glucide (în special rafinate), gradul de activitate fizică și *stress*-ul psihic, în special *stress*-ul de aglomerație (urbanizare).

Relația etiopatogenetică între aportul de glucide rafinate (zahăr și derivate) și diabetul zaharat, este bine stabilită în prezent. Nu se știe în ce măsură alterarea secreției de insulină este indusă de creșterea glucidelor rafinate sau de scăderea glucidelor complexe bogate în fibre alimentare (5). În orice caz, dietele bogate în glucide rafinate sînt de cele mai multe ori și diete hipercalorice, astfel încît mecanismul diabetogen poate fi reprezentat de obezitate. În acest sens, programele naționale de nutriție care vizează readucerea alimentației către aportul tradițional de principii nutritive, pot juca un rol important atît în prevenirea obezității, cît și a diabetului zaharat.

Un alt factor implicat direct sau indirect în etiopatogenia diabetului zaharat este hipoactivitatea fizică. Studii experimentale au demonstrat influența favorabilă a activității fizice asupra sensibilității la insulină, datorită creșterii, în aceste condiții, a numărului sau a afinității receptorilor insulinici. Ca un corolar, o activitate fizică scăzută poate să însemne o scădere a numărului și/ori sensibilității receptorilor insulinici, ceea ce echivalează cu o rezistență periferică la insulină. Această rezistență periferică la acțiunea insulinei este mult exagerată la persoanele obeze, care printre altele au și o hipoactivitate fizică. În acest context, încurajarea activității fizice productive (grădinărit, alte activități manuale) sau sportive (înot, bicicletă, mers pe jos etc.) constituie un factor important nu numai în prevenirea diabetului, dar și a celorlalte boli metabolice (obezitate, dislipidemii).

Printre factorii cu potențial diabetogen trebuie menționat și *stress*-ul psihic. Imediat după cutremurul din 1977 am putut constata o incidență crescută a diabetului zaharat, mulți bolnavi acuzînd instalarea simptomelor specifice în strînsă legătură temporară cu acest *stress*. Mincu și colab. (1983) au putut demonstra la șobolani că *stress*-ul de aglomerație induce importante modificări morfologice și funcționale în medulosuprarenală și apoi la nivelul pancreasului, aceste date putînd fi corelate cu frecvența crescută a diabetului zaharat în mediul urban. Nu trebuie uitat însă că procesul de urbanizare înseamnă în același timp și o alimentație hipercalorică și bogată în glucide simple, asociată cu o scădere marcată a gradului de activitate fizică. În general, cercetătorii sînt destul de evazivi în aprecierea potențialului etiopatogenetic al *stress*-ului, neavînd la îndemînă nici un standard prin care el să poată fi apreciat în mod obiectiv (4).

În fine, un rol important în prevenirea diabetului zaharat îl joacă prevenirea și tratamentul obezității. Datele noastre arată că aproximativ 80% din diabeticii de tip II au fost sau sînt încă, în momentul depistării, hiperponderali. Mai mult, s-a putut constata că de cele mai multe ori toleranța la glucoză se alterează în perioadele de cîștig în greutate sau, dimpotrivă, se ameliorează prin scăderea în greutate. Într-o cercetare efectuată pe 507 bolnavi înregistrați la Centrul de diabet, nutriție și boli metabolice din București cu toleranță alterată la glucoză (diabet chimic), am putut constata (7) că evoluția toleranței la glucoză către diabet sau dimpotrivă, către normalizare, depinde în mare măsură de menținerea excesului ponderal, respectiv de scăderea în greutate. Este logic deci a include printre mecanismele de profilaxie ale diabetului prevenirea obezității și dispensarizarea tuturor persoanelor cu exces ponderal în vederea readucerii greutății lor în limite normale. Investigarea periodică a toleranței la glucoză, asociată eventual cu studiul răspunsului insulinemic la o încărcare glucidică poate surprinde momentul diabetizării unei curbe hiperglicemice de tip normal sau de tip plat.

PROFILAXIA SECUNDARĂ A DIABETULUI ZAHARAT

Diabetul de tip I. Se apreciază că diabetul zaharat insulinodependent odată declarat poate fi considerat ca o boală definitivă. Instalarea unei remisii parțiale sau chiar totale trebuie considerată totdeauna ca tranzitorie; după o perioadă de timp mai scurtă (săptămîni) sau mai lungă (uneori ani de zile), boala își reia cursul său obișnuit. Eforturile de a prelungi această perioadă de remisie printr-o echilibrare metabolică foarte strînsă sau prin administrarea de cortizon sau alte imunosupresoare (9; 10; 13) au rămas încă în stadiul de încercări. Recent, bazați pe rezultatele experimentale obținute la animal, Stiller și colab. (8; 11) constată că prin administrarea de ciclosporină (un puternic imunodepresor) la diabeticii tineri, nou depistați, se obține o scădere semnificativă a necesarului de insulină, o ameliorare a controlului metabolic și o creștere a capacității secretorii beta-celulare apreciată prin studiul peptidului C.

Cît privește prevenirea instalării complicațiilor diabetice cronice, ea depinde în mare măsură de gradul de control metabolic al bolii, ceea ce implică o exploatare maximă a posibilităţilor terapeutice pe care le oferă dieta, insulinoterapia şi efortul fizic.

Diabetul zaharat de tip II. Prevenirea instalării leziunilor degenerative cronice în această formă de diabet este extrem de dificilă. De cele mai multe ori, în momentul diagnosticării bolii există complicaţii cronice retiniene, cardiovasculare sau renale, martore a unei evoluţii prediagnostice îndelungate. Întrucît toleranţa clinică a diabetului de tip II este într-o primă perioadă „bună", acţiunile de depistare a acestor bolnavi sînt imperios necesare, în special la grupele de persoane cu risc crescut pentru diabet.

PROBLEME PSIHO-SOCIALE ŞI DE CONDUITĂ MEDICALĂ ÎN DIABET

Bolnavul diabetic rămîne şi în epoca contemporană un bolnav particular, care necesită o înţelegere deosebită din partea societăţii, familiei şi medicului. Faptul că el se poate considera astăzi „un om sănătos căruia îi lipseşte insulina", cu aceleaşi posibilităţi de viaţă şi de muncă şi cu aceleaşi perspective sociale ca şi subiectul nediabetic, „dacă" respectă regimul de viaţă indicat şi tratamentul prescris, nu a schimbat cu mult psihologia, starea sufletească, concepţia sa despre viaţă.

Corelaţia existentă între diabet şi tulburările psihoemoţionale a preocupat de multă vreme pe cercetători. În 1648, Willis scria că „această boală se datorează unei lungi supărări". În secolul al XIX-lea şi începutul sec. al XX-lea, observaţiile clinice asupra legăturii dintre diabet şi bolile mentale au fost menţionate frecvent. Savage a observat, în 1891, că deşi diabetul zaharat nu se întîlneşte frecvent concomitent cu demenţa propriu-zisă, există totuşi o strînsă legătură între această boală şi unele stări depresive. După Allen (1913), corelaţia diabet zaharat grav — depresie este frecventă. Pike (1921) descrie un diabetic la care revenirea glicozuriei coincidea cu infidelitatea soţiei. Cowie şi colab. remarcă, într-un raport publicat în 1924, stările depresive des întîlnite la copiii diabetici. Starea de depresie modifică şi reacţia la insulină.

Meninger (1935) postulează existenţa diabetului psihogen şi descrie chiar o personalitate diabetică. Dunbar (1940) menţionează şi el o „configuraţie a personalităţii" specifică diabetului. Ambii autori sugerează că diabeticii constituie un grup omogen în ceea ce priveşte personalitatea cu trăsături comune ca ambivalenţa, dependenţa, indiferenţa, imaturitatea sexuală.

Toate aceste cercetări şi observaţii s-au bazat în marea lor majoritate pe studiul bolnavilor internaţi în spitale, în general în stare gravă. Sînt foarte puţine cercetări asupra bolnavilor dispensarizaţi, iar o mare parte din literatura contemporană referitoare la probleme psihoemoţionale ale diabeticului se limitează la evaluări subiective şi se bazează pe studiul unui foarte mic număr de bolnavi.

În cercetările făcute de noi pe bolnavi dispensarizaţi, s-au conturat totuşi unele particularităţi asupra evoluţiei modificărilor comportamentale la diabetic, modificări care trebuie cunoscute şi tratate.

Atitudinea pacientului față de boală. Bolnavul diabetic se găsește pus adesea dintr-o dată și uneori brutal în fața unor modificări pe care trebuie să le introducă fortuit în viața sa obișnuită: regim alimentar restrictiv, medicație pe care trebuie să și-o administreze zilnic și toată viața; injecții cu insulină pe care și le face subcutanat, singur, odată sau de mai multe ori pe zi; un mod de viață disciplinat ș.a. La aceasta se supraadaugă controlul repetat al urinii, al sîngelui, care îl ține pe bolnav legat de medic, fapt care îl revoltă de multe ori. Dacă nu respectă această disciplină, în fața lui apare perspectiva dezastrului fizic și psihic.

De aceea, diagnosticul de diabet provoacă bolnavului respectiv o stare de anxietate mai mare decît la oricare dintre celelalte boli cronice. Bolnavul este speriat, își creează adesea culpe pe care nu le are, iar anxietatea părinților, sentimentul lor de vinovăție, se transmit copilului. Copilul diabetic exploatează adesea această stare sufletească a părinților. El poate admite sau refuza o mîncare, în sens de provocare sau revendicare, întrucît știe că părintele nu reacționează ci, din contră, este tentat să-i acorde orice libertăți.

Diabeticul adult încearcă adesea, la debutul bolii, o senzație de jenă, de rușine, motiv pentru care caută să-și ascundă boala față de anturaj. Ii este frică de compătimirea celor din jur sau, dacă este tînăr, de faptul că nu se poate căsători sau nu-și poate face o carieră. Solicitudinea prietenilor, a familiei, îi creează mai degrabă o stare de umilință decît tonicitatea pe care aceștia doresc să i-o sugereze. Adesea, revolta interioară împotriva vieții, împotriva soartei, îl face să-și abandoneze regimul, tratamentul, să adopteze, mai ales cei tineri, o viață „liberă“, necontrolată, care-l duce repede la un dezastru fizic, la apariția complicațiilor. Tînărul „uită“ boala și indicațiile medicale, sparge seringa, merge la petreceri, întrerupe dieta, devine un singuratic. Toate acestea sînt făcute dinadins și reprezintă un strigăt de ajutor căruia bolnavul pare să-i simtă nevoia comunicării. Se întîmplă mai des acest lucru în diabetul juvenil întrucît tinerii suferă schimbările pubertății, ale căsătoriei, trăiesc sub temerea pierderii carierei asupra căreia adesea atîrnă amenințarea bolii.

Toate acestea pot fi agravate atunci cînd bolnavul nu găsește un ajutor moral în familia sa sau cînd medicul și personalul medical îi subestimează personalitatea (sau lasă impresia că nu-i cunosc boala).

Bolnavul diabetic are adesea o concepție proprie asupra tratamentului și a dietei sale. El consideră, spre exemplu, că dieta recomandată de medic nu corespunde nevoilor sale, este prea abundentă și adoptă restricții nemotivate, agravînd astfel evoluția bolii. Alteori, din contră, ascunde abaterile alimentare și faptul că nu respectă indicațiile unui regim cu anumite restricții. Neînțelegerea medicului face deseori ca bolnavul să nu fie sincer. De aceea este necesară o anumită flexibilitate în comportamentul medicului față de bolnav și a anumită înțelegere pentru situația lui specială.

Importanța factorilor de stress în evoluția diabetului. Studiile psihologice au arătat că anumite situații de viață produc schimbări de comportament ale bolnavului diabetic. Printre modificările metabolice observate în timpul *stress*-ului sînt alterările glicemiei *à jeun*, apariția cetonemiei și cetonuriei, creșterea diurezei și a eliminării de cloruri. Multe din perturbările aparent spontane sînt de fapt consecința *stress*-urilor.

Observațiile unor paralelisme între prezența cetoacidozei și comei diabetice și a unor *stress*-uri psihice, sau ale remisiunilor și echilibrului diabetului cu perioade de relativă securitate și liniște a bolnavului sînt astăzi frecvente.

Mîhniri nerezolvate, separarea membrilor familiei, divorțul sau conflictele în cadrul familiei, probleme financiare sau profesionale sînt de notat adesea concomitent cu starea depresivă a bolnavului și evoluția nefavorabilă a diabetului.

Mulți diabetici, cînd sînt întrebați, ascund sau minimalizează loviturile primite din partea vieții sau neplăcerile personale, precum și incapacitatea lor de a le face față. Unii chiar afișează un optimism exagerat și o acceptare a situației pe care o au. Dar foarte adesea deprimarea lor (deși caută s-o ascundă sau s-o motiveze prin întîmplări dinaintea apariției diabetului) este evidentă și trebuie luată în considerație în tratamentul complex care trebuie administrat bolnavului.

Personalul medico-sanitar trebuie instruit în primul rînd el însuși pentru a putea face față problemelor ridicate de asistența bolnavului diabetic. El trebuie să știe să deosebească bolnavul care reacționează la aflarea diagnosticului de diabet ca în fața unei catastrofe sau a unui grad mare de invaliditate, de cel care minimalizează boala și efectele sale (trebuie cunoscut că numai o mică parte dintre bolnavi au o atitudine realistă). Toți acești bolnavi necesită, pe lîngă efectuarea analizelor și prescrierea regimului și tratamentului, și o permanentă solicitudine din partea medicului și a asistentelor sociale. Asistenta socială este, în acest caz, de neînlocuit: ea este aceea care pătrunde în viața de zi cu zi a bolnavului, cunoaște mediul său de muncă sau viață de familie, cunoaște reacțiile bolnavului. Prin sfatul său competent poate ajuta bolnavul în unele momente critice ale vieții și poate orienta medicul spre un tratament corespunzător. Datorită ei se poate individualiza fiecare caz în parte.

Medicul trebuie să cunoască perfect boala și tratamentul ei. Greșelile terapeutice trezesc neîncrederea bolnavului și-i accentuează starea de disperare. Poate nimic nu este mai greșit decît a se crede că orice medic poate trata un diabetic sau că bolnavul diabetic poate fi transferat de la un medic la altul. Acestei atitudini (printre altele) se datorează astăzi și multitudinea complicațiilor ireversibile despre care s-a vorbit. Diabetul nu este „o boală oarecare“, ci este consecința perturbărilor metabolice care, odată apărute, dezechilibrează nu numai organismul ci și viața sufletească a bolnavului și familiei sale. Complicațiile multiple ale bolii, de la cele acute (comele) pînă la cele cronice, ireversibile, îmbracă întregul aspect al patologiei și cere practicianului o deosebită orientare în patologia generală. În același timp, tulburările sufletești ale bolnavului cer medicului să fie un psiholog deosebit, pentru că bolnavul caută în el nu numai tehnicianul, ci și sfătuitorul și susținătorul său moral. Numai cînd medicul specialist cuprinde toate aceste aspecte și le mînuiește corect se poate considera că eficiența sa va fi cea scontată.

Educația sanitară continuă are un rol pozitiv în evoluția bolii. Bolnavul începe să se deprindă astfel cu boala sa, o socotește la valoarea ei, își dă seama că viața nu numai că este posibilă dar poate să nu-i fie perturbată cu nimic dacă sînt respectate întocmai indicațiile primite. Cunoscîndu-şi realmente boala, el este mai puţin dependent de personalul medical, nu se mai simte frustat în „libertatea“ sa şi se învaţă să trăiască cu boala sa. Cunoscînd de asemenea avantajele unui tratament corect, ale unei vieţi regulate, ale unui regim igienodietetic corespunzător, el ajunge să le respecte fără a se simţi prin aceasta un oprimat. Se apropie astfel de oamenii din jur fără a se mai considera un izolat. Poate de aceea apar utile, mai ales în cazul copiilor şi tinerilor, existenţa unor tabere de vacanţă comune (v. cap. Diabetul juvenil) sau chiar a unor cămine-şcoală permanente pentru diabetici. Cel puţin în prima perioadă a bolii sale, diabeticul tînăr observă că nu este singur şi că viaţa lui este, ca şi a altora, aproape normală.

De o importanţă hotărîtoare este interesarea şi cooperarea convinsă a bolnavului la tratamentul care va fi continuat toată viaţa.

Diabeticul trebuie să participe activ la normalizarea sa metabolică, condiţie esenţială pentru evitarea complicaţiilor acute şi cronice ale bolii sale. În acest scop, este necesară instruirea sa de către medici şi personalul medical sanitar, instruire care devine o adevărată măsură terapeutică alături de măsurile dietetice şi medicamentoase. Instruirea diabeticului include pe lîngă o serie de cunoştinţe privind boala sa şi însuşirea a o serie de deprinderi şi mici tehnici, unele deosebite în raport cu tipul de diabet. Astfel, în tipul II cu obezitate scăderea ponderală se află pe primul plan, în tipul II fără obezitate mesele mici şi aportul bogat de substanţe de balast constituie una din preocupările principale, iar în tipul I este important ca mesele să fie adaptate în cantitate şi în timp corespunzător acţiunii insulinei exogene administrate.

Elementele principale ale conţinutului instruirii diabeticului sînt următoarele:

- Cunoştinţe fundamentale despre diabet şi complicaţiile sale.
- Obiectivele tratamentului.
- Igiena diabeticului.
- Explicarea necesităţii şi efectului dietei.
- Informaţii privind alimentaţia (principii alimentare, energie).
- Acţiunea hidrocarbonaţilor asupra glucozei sanguine.
- Hidrocarbonatele indicate în dietă.
- Mijloacele de îndulcire a alimentelor.
- Băuturile alcoolice.
- Substanţele de balast.
- Hipo- şi hiperglicemia; hidrocarbonate de urgenţă.
- Masa în restaurant şi în călătorii.
- Medicamente: insulina, antidiabeticele orale (acţiuni).
- Indicaţiile de consult şi control medical.
- Deprinderi practice:
    - Pregătirea meselor, meniurilor.
    - Autoobservare (cîntărire, piele, picioare).
    - Mişcarea şi importanţa ei.
    - Controlul glucozei şi acetonei în urină (efectuat singur), indicaţii, tehnică, ritm.
    - Tehnica injecţiei de insulină.
- Întrebări puse de bolnav.

Este de asemenea util ca bolnavul să cunoască principalele măsuri de strategie dietetică necesare pentru normalizarea glicemiei, acestea sînt:

— În diabetul insulinodependent (tip I):
- Mese corespunzătoare insulinei exogene.
- Mese mici și frecvente.
- Ore constante de mese.
- Relații constante între principiile alimentare.
- Substanțele de balast.

— În diabetul insulinoindependent (tip II):

Cu obezitate:
- Reducerea greutății.
- Scăderea caloriilor.
- Micșorarea acizilor grași saturați.

Fără obezitate:
- Mese mici.
- Mese bogate în substanțe de balast.

Participarea activă și competentă a diabeticului la tratamentul bolii sale reduce nu numai complicațiile bolii, ci are și un efect economic reducînd cheltuielile individuale și sociale inerente.

Leona Miller ș.a. au arătat că diabeticul neinstruit se internează de 5 ori mai frecvent și cu o durată de spitalizare de 5 ori mai mare decît populația obișnuită; după 2 ani de instruire regulată, frecvența spitalizării a scăzut de la 5 ori la o singură dată pe an, ceea ce corespunde cu populația obișnuită, iar durata spitalizării a fost scăzută de la 7 zile în medie la 4 zile.

BIBLIOGRAFIE — Profilaxia diabetului zaharat

1. **Cahill G. F.** — Early intervention in insulin-dependent diabetes mellitus, în: „Immunology in diabetes“, Gries F. A., Schernthaner G., Kolb H. (sub red.), Atans Hruber, Berna, 1983.
2. **Elliot R. B., Crossby J. R., Bergman C. C., James A. G.** — Partial prevention of pancreatic B-cell function in children with diabetes, Lancet, 1981, 2, 1—4.
3. **England W. L.** — Immunisation to prevent insulin dependent diabetes mellitus? The economics of genetic screening and vaccination for diabetes, Ann. Intern. Med., 1981, **94**, 395—400.
4. Genetics, environment, and hypertension (Editorial), Lancet, 1983, 1, 681—682.
5. **Ionescu-Tîrgoviște C., Popa E., Sîntu E., Mihalache M., Cheța D., Mincu I.** — Blood glucose and plasma insulin responses to various carbohydrates in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes, Diabetologia, 1983, **24**, 85—87.
6. **Ionescu-Tîrgoviște C., Popa E., Cheța D.** — Delayed menarche as indicator of a prediabetic state (Lettre), Diabetologia, 1981, **20**, 510—511.
7. **Mincu I., Ionescu-Tîrgoviște C., Popa E., Sîntu E.** — Impaired glucose tolerance after 5.2 years evolution. Study based on the Bucharest survey of 507 cases, Diabetologia, 1981, **21**, 305.
8. **Lupacis A., Stiller C. R., Gardell C.** și colab. — Cyclosporin prevents diabetes in BB wistar rats, Lancet, 1983, 1, 10—12.
9. Prevention of insulin-dependent diabetes (Editorial), Lancet, 1983, 1, 104—105.
10. **Rossini A. A.** — Immunotherapy for insulin-dependent diabetes? N. Engl. J. Med., 1983, **308**, 333—335.
11. **Stiller C. R., Laupacis A., Dupre J., Jenner M. R., Keown P. A., Rodger W., Wolfe M. J.** — Cyclosporine for treatment of early type 1 diabetes: preliminary results (Lettre), N. Engl. J. Med., 1983, **308**, 1 226—1 227.

12. **Taylor R.** — The primary prevention of non-insulin dependent diabetes mellitus, in: „Diabetes Mellitus", Toumileto J., Zimmet P., King H. and Pressley M. (sub red.), IDF, International Press, Singapore, 1982.

13. **Wilson G. L., Bellomo S. C., Craighead J. E.** — Effect of interferon on encephalomyocarditis virus infection of cultured mouse pancreatic B-cells, Diabetologia, 1983, **24**, 38—41.

TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT

DIETOTERAPIA

Dieta este cel mai vechi mijloc terapeutic folosit în tratamentul diabetului zaharat și, totodată, singurul indispensabil la toate formele. Mai mult, dieta singură este suficientă pentru echilibrarea unui număr mare de cazuri; din experiența Clinicii de diabet, nutriție și boli metabolice din București, se degajează că peste 35% din diabetici se echilibrează numai cu dietă, restul necesitînd în plus medicație orală sau insulină — după caz.

Dat fiind faptul că dieta a fost recomandată de mai bine de un secol în terapia diabetului, evoluția concepțiilor care au făcut „școală" de-a lungul timpului, prezintă nu numai o importanță istorică, dar ea este de natură a arunca o lumină mai clară asupra concepțiilor actuale care stau la baza dietei în diabet.

a) *Dieta hipoglucidică* a fost introdusă de Bouchardt în timpul războiului din 1870—71, cînd el a constatat că pe fondul unei grave penurii alimentare, mulți dintre pacienții săi își normalizau glicozuria. Pe această bază, el a recomandat o dietă hipocalorică, săracă în glucide dar și în proteine. Acest concept a dominat multă vreme terapia diabetului.

b) *Dieta bogată în lipide* este consecința logică a dietei severe hipoglucidice. Brunzell considera că lipidele nu cresc nici glicemia și nici glicozuria, fiind bine suportate. Ca și precedenta, această concepție păcătuia tocmai prin faptul că în esență preconiza o îndepărtare nepermis de mare de la structura fiziologică a rației. În plus, se mai poate adăuga că este bine cunoscută relația directă care există între macroangiopatie și cantitatea mare de lipide din rație.

c) *Dieta relativ bogată în glucide* a început să-și facă loc mai ales după introducerea insulinoterapiei. Falta a observat că toleranța la glucide este mai mare dacă se cresc glucidele în rație, iar Porges și Adlersberg trec la diete cu glucide și proteine mai multe, dar numai la diabeticii slabi. Himsworth recomandă în esență tot un asemenea regim. El face două observații: diabetul este mai frecvent în țările cu un mare consum de lipide (anglo-saxone) și se ameliorează cînd se folosește o rație de glucide ceva mai mare. Pe aceeași linie au mers și lucrările unor autori ca Rabinovitch, Katsch și Bertram, Bürger, Singh. Acest din urmă autor a utilizat diete cu conținut de peste 300—350 grame de hidrați de carbon, cu asociere de insulină, obținînd — probabil în condițiile unei euglicemii de durată — multe remisiuni.

d) *Regimul liber*, inițiat de Stolte, preconiza o alimentație „liberă" și o administrare a insulinei în funcție de valorile glicozuriei. Cercetări ulterioare au arătat (Matthews) că pe un lot de 500 de copii și tineri tratați în acest mod, frecvența complicațiilor degenerative este mare. Atît experiența de la „Joslin Clinic", cît și a Clinicii de diabet, nutriție și boli metabolice din București infirmă valabilitatea unor concepții atît de extreme.

e) *Concepția actuală.* În principiu, dieta diabeticului trebuie să fie concepută luînd ca bază alimentația rațională a subiectului sănătos de aceeași vîrstă, sex, situat în aceleași condiții de viață și muncă. Pe această bază, se poate afirma că diabeticul are nevoie și el de același număr de calorii ca și subiectul normal. Bolnavii supraponderali vor necesita o dietă hipocalorică, iar cei evident subponderali o dietă usor hipercalorică. Necesarul de calorii se stabilește, ca și la persoanele normale, pe baza greutății ideale, după formula Asigurărilor Metropolitane din S.U.A. $\left(G = 50 + 0{,}75\,(T - 150) + \frac{V-20}{4}\right)$. La femei, totul se înmulțește cu 0,9. În practică, necesarul de calorii se calculează înmulțind greutatea ideală cu consumul caloric pe kilocorp din tabelul de mai jos:

— pentru persoane la pat — 25 cal/kilocorp
— muncă sedentară — 30—35 cal/kilocorp
— muncă medie — 35—40 cal/kilocorp
— muncă grea — 40—45 cal/kilocorp.

În ce privește nevoile energetice la copil, se iau ca bază următoarele valori:

2—3 ani — 100—110 cal/kilocorp
4—6 ani — 85 cal/kilocorp
7—9 ani — 70 cal/kilocorp
10—12 ani — 55 cal/kilocorp
13—15 ani — 50 cal/kilocorp

La adultul sănătos, conform normelor alimentației raționale din România, repartiția pe principii nutritivi este următoarea: glucide — 55—60%, lipide — 25—35%, proteine circa 13%. La aceasta trebuie specificat că, pentru proteine, cele de origine animală trebuie să depășească 50%, iar pentru lipide cele vegetale vor reprezenta circa 1/3—1/2 din totalul lipidelor.

La copilul sănătos, rația va fi alcătuită din 50—55% glucide, 30—35% lipide, 12—15% proteine, bineînțeles cu aceleași specificații pentru proteine și lipide ca la adult.

Aceste indicații vor fi utilizate numai orientativ, ele urmînd a fi adaptate condițiilor specifice bolii. Trebuie subliniată necesitatea menținerii unei rații normale de proteine și în special a proteinelor cu valoare biologică mare. Este știut că aminoacizii stimulează postprandial secreția de insulină și, pe de altă parte, insulina crește transferul unor aminoacizi prin membrană, și pe această cale se stimulează sinteza de proteine.

În ce privește celelalte principii nutritive, precizăm că dacă rația este corect alcătuită pentru necesarul caloric global și pentru repartiția procentuală a glucidelor, lipidelor și proteinelor, implicit apa, mineralele, vitaminele și oligoelementele vor fi satisfăcător furnizate organismului.

Principiile dietoterapiei în diabet. Rezumînd esența concepțiilor actuale în dietoterapia diabetului, așa cum reiese ea din lucrările lui Bierman, Krall și din experiența proprie, se pot afirma următoarele:

1. Rația calorică a diabeticului va fi similară cu aceea a omului sănătos de aceeași vîrstă, sex și profesie.

2. Rația calorică va trebui să asigure, în timp, evoluția greutății reale spre cea ideală. Supraponderalii vor trebui să slăbească — deci rații hipocalorice, iar subponderalii vor avea rații hipercalorice.

3. Rația calorică și repartiția ei pe principii nutritive va trebui să rămînă relativ neschimbată de la o zi la alta.

4. Rația de glucide va fi ceva mai redusă decît la subiectul normal. Experiența proprie indică un procent mediu de circa 45% din rația calorică globală. La Conferința de la Capri (1974), s-au recomandat procente similare (G=40—45%, L=35—40%, P=15—20%).

5. Glucidele rafinate (concentrate) se vor suprima obligatoriu din rație. De asemenea unele fructe foarte bogate în zaharuri vor fi și ele excluse din rație (struguri, pere pergamute, prune, banane etc.).

6. Dieta prescrisă va trebui să asigure în practică numai cantitatea de glucide pe care organismul o poate utiliza — fie grație insulinosecreției endogene, fie cu ajutorul insulinei injectate.

7. Mesele vor fi astfel indicate încît ele să fie coroborate cu orarul injecțiilor de insulină, cu programul de prestare a efortului (profesional, sportiv, de plăcere) pentru a se evita hipoglicemiile.

8. Se vor asigura cinci—șase mese zilnic, din care trei principale și două—trei gustări. Mesele mari (principale) vor urma injecțiilor de insulină, iar gustările vor asigura o ritmică generală a aportului de hidrați de carbon de circa o masă la trei ore. La pacienții care nu necesită insulină, mesele vor fi cu conținut de hidrocarbonate cît mai uniform și egal repartizat (în timp) de-a lungul zilei.

9. Circa două treimi din rația de hidrați de carbon a zilei va fi asigurată pînă la ora șaptesprezece, ținînd seama de faptul că în acest interval de timp se efectuează cea mai mare parte a efortului zilnic, și chiar a dozei globale de insulină.

10. Masa de dimineață va trebui să fie cît mai matinală, iar cea de seară cît mai tardivă. Acest fapt va asigura la pacienții pe insulină un interval ceva mai scurt între masa de seară și cea de a doua zi de dimineață, și pe această cale o mai bună acoperire cu insulină noaptea, și o mai uniformă repartiție a carbohidraților pe cele 24 de ore.

11. Dieta trebuie să fie înțeleasă — atît în termeni teoretici, cît și practici — de pacient. De asemenea, ea trebuie să fie acceptată de acesta, să fie cît mai adecvat inserată în programul lui de viață și muncă, să contribuie cît mai mult posibil la realizarea unei bune calități a vieții.

Pe baza experienței Clinicii de diabet, nutriție și boli metabolice din București, care aplică încă de la începutul anilor șaptezeci dietoterapia pe baza principiilor mai sus enunțate se poate afirma că — la diabeticul normoponderal un regim normocaloric cu cantitate cît mai apropiată de glucidele date la cei sănătoși (dar evident ceva mai mică), excluzînd glucidele rapid resorbabile, și realizînd o alimentație cu mese mici și repetate, ameliorează toleranța la hidrații de carbon și este bine suportat de pacienți.

Alcătuirea practică a regimului alimentar în diabetul zaharat. În alcătuirea practică a unei diete în diabetul zaharat, se parcurg obligatoriu mai multe etape, după cum urmează: stabilirea necesarului caloric, stabilirea rației de hidrați de carbon pe 24 ore, defalcarea rației de carbo-

Tabelul III C.1

Regimurile prescrise de A.D.A. în diabet

Glucide	Proteine	Lipide	Calorii	Dimineața	Prinz	Cină	După cină
125	60	50	1 200	25	41	32	27
150	70	70	1 500	25	52	46	27
180	80	80	1 800	40	52	47	41
220	90	100	2 200	40	67	72	41
180	80	70	1 800	37	57	59	27
250	100	130	2 600	52	80	76	42
370	140	165	3 500	82	122	114	52
250	115	130	2 600	55	82	71	42
300	120	145	3 000	70	86	102	42

hidrați pe cinci-șase mese și, în sfîrșit, completarea meniului pe scheletul defalcării rației de hidrați de carbon.

Stabilirea necesarului caloric se va face în raport cu datele personale ale pacientului (vîrstă, sex, greutate corporală, profesie) recurgînd la ajutorul unor tabele cu valori calorice antecalculate. Un criteriu absolut de utilizat la acest punct al rației este greutatea reală a bolnavului. În cazul unor pacienți supraponderali, celelalte criterii — vîrstă, sex, profesie — pierd mult din valabilitate. Un asemenea pacient va trebui să aibă o rație hipocalorică și implicit hipoglucidică (de obicei la adulții obezi se prescriu rații de 800—1 000 calorii cu 120—160 g HC). Normalizarea greutății pacientului atrage totdeauna o ameliorare a toleranței la HC.

Stabilirea rației de glucide se realizează prin stabilirea toleranței la HC. Aceasta se determină în felul următor: se stabilește o rație arbitrară — orientativă — de 180 g HC sau 200 g HC; se va prefera o dietă simplă de tipul:

— lapte — 1 000 ml — 40 g HC
— cartofi piure — 250 g — 50 g HC
— fructe — 200 g — 20 g HC
— pîine — 180 g — 90 g HC — total 200 g HC.

Se completează această dietă cu 200 g carne și 15 g unt.

Se aplică dieta trei-patru zile. Se determină zilnic glicozuria pe 24 ore. Apoi se face media aritmetică a glicozuriilor obținute. Dacă de exemplu în prima zi glicozuria a fost 60 g, a doua zi a fost 50 g și a treia zi a fost 40 grame, media este 50 g pe 24 ore; aceasta se scade din rația globală de 200 g HC. Cifra rezultată (150 g) reprezintă toleranța la HC a pacientului respectiv. Toleranța se poate determina fie în condiții de dietă, fie în condiții de dietă și medicație orală (caz în care se va specifica acest lucru — precum și medicamentul și doza utilizată), fie în condiții de insulinoterapie. În acest din urmă caz, este bine de stabilit toleranța cu insulină cristalină în trei sau chiar patru injecții, obținînd în acest fel și „necesarul de insulină“ al pacientului. În cazul efectuării toleranței în condiții de insulinoterapie, se va înmulți doza zilnică utilizată cu 2 și rezultatul se va scade din toleranța brută obținută. Pentru exemplificeare să presupunem că în cazul concret de mai sus s-au utilizat 40 U. insulină zilnic; 40×2=80. Deci, din toleranța brută de 150 g se vor scade 80 g (teoretic tamponate de insulină) și se va obține astfel o toleranță de 70 g de HC. În practică, la cazurile care impun insulinoterapie toleranța este mai puțin importantă, ea neindicînd în fond decît faptul că insulina este absolut necesară. În cazurile ca în exemplul de mai sus, mai important este de stabilit necesarul de insulină. În practică, se poate stabili mai simplu necesarul de HC împărțind la 10 necesarul caloric stabilit ca mai sus pe baza tabelelor. În cazul unui copil de 8 ani care are un necesar caloric de 2 100 cal pe zi, rația de HC va fi de 210 g. O adolescentă de 16 ani, care are un necesar de 2 500 calorii, va avea o rație de 250 g HC. Un vîrstnic cu un necesar de 1 800 calorii va primi o dietă cu 180 g HC. Un adult de 50 de ani cu muncă sedentară va necesita 2 000 calorii și 200 g HC.

În practica Clinicii de diabet, nutriție și boli metabolice București, cel mai adesea se utilizează rația între 180—250 g HC. Diete mai restrînse în HC nu se folosesc decît la obezi (120—160 g în ambulator, iar mai puțin numai în condiții de spital) sau la copilul mic (1—3 ani = 130 g HC și 4—6 ani = 170 g HC). Diete cu peste 250 g HC (270 — și excepțional 300 g HC) s-au folosit la adolescenți sau tineri cu necesar redus de insulină, care au rămas bine echilibrați sub insulinoterapia asociată la o asemenea dietă.

Defalcarea glucidelor pe mese de-a lungul zilei este absolut necesară la diabeticul care face insulină și de dorit la cel cu tratament oral. Principiile și justificarea acestui aspect al dietei au fost expuse mai sus. Pe această cale, se urmărește o cît mai uniformă repartizare a HC de-a lungul zilei, o corelare cît mai bună a ingestiei și respectiv a momentului maxim de absorbție a HC cu injecțiile de insulină, evitarea hiperglicemiilor prin mese mari, bogate în carbohidrați, evitarea hipoglicemiilor prin inserția în meniul zilnic a unor mici gustări de 20—30 g HC între mesele principale, precum și prevenirea hipoglicemiilor nocturne prin ingestia a 15—20 g HC înainte de culcare (ora 22).

Stabilirea surselor de hidrați de carbon. Pentru simplificarea și mai rapida înțelegere de către pacienți a aspectelor practice de dietetică, alimentele se împart în trei mari grupe:

a) Alimente care pot fi consumate fără restricție: carnea (de orice fel), peștele (de orice fel), orice preparat de carne și pește, brînzeturile fermentate (telemea, cașcaval, brînzeturile topite), ouăle, grăsimile (unt, smîntînă, uleiuri vegetale, untura, slănina etc.), legumele cu conținut foarte sărac în HC (sub 5% — dacă nu sînt consumate în cantitate prea mare). Toate aceste alimente nu conțin sau conțin cantități neglijabile de HC. Ele pot fi consumate de către diabetic așa cum le consumă și subiectul normal.

b) Alimente interzise: zahărul, mierea, toate produsele zaharoase, preparatele de patiserie și cofetărie (dacă conțin prin preparare zahăr sau miere), gemuri, rahat, halva, înghețată, ciocolată etc. De asemenea, se vor exclude fructele cu conținut mai mare de 10—12% HC, ca: struguri, prune, pere, pergamute, soiurile dulci de mere, banane, curmale, stafide etc. Se vor interzice de asemenea băuturile răcoritoare sau alcoolice care conțin zahăr prin preparare (Pepsi Cola, siropuri, Cico, lichioruri, bere, vinuri de desert, vinuri roșii, vermuturi).

c) Alimente permise, dar care trebuie consumate limitat, cu cîntarul:

— Lapte și produse lactate proaspete (iaurt, lapte bătut, brînză de vaci, urdă, caș dulce) — conțin 4% HC.

— Fructe și legume:

- cu pînă la 5% conținut de HC: andive, ardei gras, castraveți, conopidă, ciuperci, dovlecei, fasole verde, lobodă, roșii, vinete, ridichi, salată verde, spanac, bame; dintre fructe: pepeni, lămîi și grape-fruit;
- cu pînă la 10% HC: ceapă, morcovi, albitură, țelină, sfeclă; dintre fructe: căpșuni, cireșe, coacăze, portocale, mandarine, alune cu coajă, mere de vară sau crețești, fragi;
- cu 15% HC: afine, cireșe de iunie, mure, mere ionatan;
- cu 20% HC: cartofi, hrean, fasole, mazăre, linte (toate cîntărite fierte!).

— Pîinea conține 50% HC.

— Făinoasele: orez, griș, paste făinoase. Conțin 75—80% HC în stare uscată. După fierbere, ele conțin circa 20% HC.

— Mămăliga — pripită conține 12,5% HC.

În practică, rația de hidrați de carbon va trebui asigurată utilizînd cît mai larg fiecare din sursele permise, evitînd pe această cale atît monotonia, dar folosind totodată judicios și posibilitățile de a combina alimente cu carbohidrați lent resorbabili cu altele care aduc glucide mai rapid resorbabile. Dăm mai jos un exemplu de rație de 250 g HC:

— 800 g legume	40 g HC	
— 300 g fructe	30 g HC	
— 500 g lapte	20 g HC	
— 300 g cartofi	60 g HC	
— 200 g pîine	100 g HC	Total 250 g HC

Cu această rație de 250 g HC se poate obține o rație globală calorică de circa 2 500 calorii prin completarea cu un aport proteic și lipidic furnizat de alte alimente (cele liber permise!). În general, utilizîndu-se rații de maximum 280 g HC se pot asigura în diabet diete de pînă la 3 000 calorii zilnic. Dacă profesia impune un consum caloric mai mare, se poate pune problema stabilirii unui loc de muncă cu consum caloric mai redus. Dăm mai jos un exemplu de dietă pentru un tînăr diabetic cu talia 170 cm, greutatea corporală 70 kg și care prestează muncă necesitînd 40 cal/kilocorp și zi. Necesarul zilnic global = 70 × 40 = 2 800 calorii. Rația de HC = 280 g (1 120 cal). Restul caloriilor (1 680) vor fi asigurate de lipide = 124 g zilnic și proteine, 140 g zilnic. După ce s-au stabilit proporțiile pe principii ca mai sus, se trece la detalierea rației glucidice, ca mai jos:

— 500 ml lapte — 20 g HC
— 100 g brînză de vaci — 4 g HC
— 280 g pîine — 140 g HC
— 150 g făinoase fierte — 30 g HC
— 150 g cartofi fierți — 30 g HC
— 300 g legume 5% — 15 g HC
— 110 g legume 10% — 11 g HC *Total:* 280 g HC
— 300 g fructe 10% — 30 g HC

Urmează apoi defalcarea glucidelor pe mese și, pe această bază, realizarea concretă a meniului zilnic:

Ora 7,00 = 64 g HC
— lapte — 250 ml = 10 g HC
— pîine — 100 g = 50 g HC
— brînză de vaci 100 g = 4 g HC
ardei gras, unt, un ou fiert.
Ora 10,00 = 30 g HC
— pîine — 40 g = 20 g HC
— fructe — 100 g = 10 g HC
unt, parizer.
Ora 13,00 = 70 g HC
— supă limpede de legume cu crutoane (din 20 g pîine) = 10 g HC
— perișoare de carne cu verdețuri și piure de cartofi (150 g) = = 30 g HC
— salată verde,
— pîine — 40 g = 20 g HC
— fructe — 100 g = 10 g HC
Ora 16,30 = 30 g HC
— pîine — 40 g = 20 g HC
— telemea, roșii, castraveți
— iaurt — 250 g = 10 g HC
Ora 19,30 = 60 g HC
— Salată asortată — 150 g = 10 g HC
— budincă de orez cu carne — orez 150 g = 30 g HC
— pîine — 40 g = 20 g HC
— cremă de ou la ceașcă.
Ora 22,00 = 20 g HC
— lapte — 250 ml = 10 g HC
— pîine — 20 g = 10 g HC
— cașcaval

Acest regim este conceput pentru un pacient care face injecții cu insulină ordinară dimineața și la prînz și Komb Insulin seara. Cantitatea de HC este împărțită pe șase mese, din care trei principale și trei gustări. Mesele principale au între 60 și 70 g HC, iar gustările 20—30 g HC. Gustarea de seară este prevăzută pentru a evita hipoglicemiile nocturne.

La pacienții care fac tratament oral, mesele pot fi mai „egale“ în ce privește conținutul de HC. Aceeași tendință în defalcare a HC pe mese este bine de avut în vedere și la pacienții care fac injecții de insuline Lente sau Semilente. La aceștia, gustarea de seară devine absolut necesară. De asemenea, va trebui ca pacientul să cunoască posibilitatea utilizării echivalențelor între sursele de HC, pentru a putea să-și varieze adecvat dieta. Dăm în continuare cîteva considerente practice utile în asigurarea unei diete corecte și adecvate cerințelor subiective, atît de importante pentru pacient.

— Îndulcirile se fac numai cu zaharină!

— În alimentație se vor utiliza în aceeași zi alimente din toate grupele de alimente permise liber sau limitate pe cîntar. Meniul va trebui să cuprindă: carne, preparate din carne (sau în lipsa lor pește!), brînzeturi, grăsimi (și animale și vegetale!), lactate proaspete, fructe, legume, făinoase, pîine, ouă. Pentru evitarea monotoniei, se vor varia sursele de carbohidraţi (de exemplu la fructe, la făinoase, la lactate) precum şi modul de preparare al alimentelor.

— Pîinea, dacă se consumă rumenită, se va cîntări şi calcula în prealabil. Fructele care se coc sau care se fac compot se vor cîntări înainte de preparare, cînd se va face şi calculul.

— Pastele făinoase se vor cîntări fierte şi scurse de apă. În acest fel ele conţin 20% HC şi se pot echivala cu cartoful (tot 20%!).

— La prepararea sosurilor nu se va folosi făina, dar dacă totuşi se foloseşte ea va trebui calculată în raţie!

— Sînt preferabile preparate culinare care se obţin simplu, cu ajutorul unor tehnici de gastrotehnie adecvată.

Un alt aspect al dietei în diabet este adaptarea acesteia la diverse alte boli asociate.

Diabet cu boală ulceroasă. În boala ulceroasă aflată în „acalmie“, dieta va ţine seamă în principal de necesităţile impuse de o bună echilibrare a diabetului. O menţiune specială va trebui acordată evitării hipoglicemiilor care pot stimula în mod nedorit secreţia gastrică acidă, cu precipitarea unui puseu dureros. Se vor lua toate măsurile recomandate în dieta bolii ulceroase în ceea ce priveşte modul de preparare, ritmul meselor, tipul alimentelor ce pot fi consumate. În puseul ulceros acut, dieta se va adapta fazei. În prima fază, repausul la pat (eventual spitalizare) şi regimul alb, bazat pe lapte proaspăt neecremat sînt absolut necesare. Cîte un pahar de lapte la două ore (inclusiv şi noaptea) ori de cîte ori se trezeşte pacientul, poate duce la un total de 2 000 ml lapte. Pe această cale se asigură circa 80 g HC şi 1 360 calorii. În cazul unui pacient aflat în tratament cu insulină, o asemenea dietă nu poate fi ţinută mai mult de cîteva zile, caz în care pot fi necesare perfuzii cu soluţii glucozate (tamponate cu insulină) pentru completarea raţiei de HC (la un minimum de 200 g HC zilnic). Oricum, în funcţie de starea clinică, se va trece cît mai precoce (2—3 zile) la îmbogăţirea regimului lactat cu: mucilagiu de orez, unt, paste făinoase fierte, brînză de vaci, piureuri de legume. Se va continua administrarea laptelui (mai ales noaptea). Nu se va prelungi această fază mai mult de 5—7 zile.

Din a zecea zi de tratament — sau în funcţie de starea clinică — dieta se va îmbogăţi cu perişoare de carne, ouă, pîine albă rumenită şi se va trece treptat la o alimentaţie cît mai completă, respectîndu-se indicaţiile valabile în boala ulceroasă aflată în acalmie.

Pe tot parcursul unui puseu dureros acut — în afară de medicaţia impusă de simptomatologia acestuia, se va avea în vedere o bună echilibrare a diabetului (se trece de obicei pe insulină cristalină!) şi evitarea hipoglicemiilor. Ori de cîte ori pacientul nu ingeră măcar 150 g HC se va suplini raţia de HC cu glucoză perfuzabilă pînă la asigurarea a 180—200 g HC zilnic. Se va admite ideea unei glicozurii de rezervă (10—20 g/24 ore).

Diabet zaharat şi stomac operat. Schematic, complicaţiile secundare rezecţiei gastrice pot fi: de secreţie, de tranzit, de absorbţie intestinală, hematologice şi de nutriţie generală. Cele mai frecvente sînt cele tranzit, şi anume:

— stomacul mic: mesele vor fi de volum mic, repetate, nu se vor consuma lichide multe (fără lapte!)

— sindromul postprandial precoce cu slăbiciune, transpirații, decubit imperios necesar; poate fi confundat cu hipoglicemia. De aceea se vor evita mesele mari și lichidele de orice fel la masă. Sindromul „dumping“ se poate complica cu o enterită gastroprivă ce are ca substrat jejunita.

Dieta acestor pacienți va cuprinde un conținut mai mare de proteine cu valoare biologică ridicată și rație de glucide mai redusă — 150—200 g HC. Ca surse de HC vor fi preferate: pîinea albă, pastele, orezul, grișul. Acestea din urmă vor fi bine fierte. Carnea va fi lipsită de aponevroze și fascii și trecută prin mașina de tocat. Legumele sau fructele se permit numai fără sîmburi, fără coajă și pasate sau sub formă de piureuri. Se vor evita hipoglicemiile. Insulina — în acest scop — va fi utilizată în doze fracționate (insulină cristalină).

Diabet asociat cu colită cronică. Se va asigura rația de HC adecvată formei de diabet a cazului. Se va avea în vedere o dietă care să pună în repaus intestinul gros — deci se vor evita alimentele ce conțin celuloză, și cele iritante. Vor fi excluse: cartofii, leguminoasele, legumele verzi, fructele, și alimentele greu digestibile (mezeluri, afumături, sosuri, prăjeli). Pîinea și făinoasele vor trebui păstrate pentru a se asigura rația minimă de HC. Făinoasele vor fi bine fierte, iar pîinea admisă va fi cea albă, rumenită. La acestea se adaugă carnea slabă bine preparată termic, ouă, brînză de vaci, telemea desărată sau caș, unt.

Diabet zaharat asociat cu hepatită cronică. Rația glucidică va trebui să fie de circa 230—250 g HC la cei compensați cu insulină; la cei ce se pot echilibra numai cu dietă, ea poate fi și mai mare, în funcție de toleranța individuală la HC. Din experiența Clinicii de diabet, nutriție și boli metabolice din București rația de HC în hepatita cronică asociată diabetului nu poate fi mai mică, ea impunînd compensarea calorică prin proteine și lipide. O rație mai mare de 250—300 g HC zilnic nu pare a fi nici necesară și nici echilibrabilă cu insulina decît cu prețul unor doze mari cu care se riscă ușor hipoglicemii. Sursele de glucide vor fi variate, ca în diabetul necomplicat. Se vor asigura proteine cu calitate biologică înaltă. Repartiția pe mese se va face în funcție de medicația antidiabetică utilizată. În general, se vor recomanda cinci-șase mese zilnic.

Diabet zaharat complicat cu nefropatie diabetică, cu insuficiență renală cronică și retenție azotată. În această redutabilă complicație a diabetului, apar tulburări în metabolismul proteinelor și în primul rînd retenția în sînge a produșilor azotați de dezasimilare secundară insuficienței renale, retenție hidrosalină și pierderi renale de proteine (albuminuria poate avea o anumită sancțiune terapeutică prin dietă). Odată cu instalarea insuficienței renale, toleranța la proteine este progresiv diminuată. Mai ales în fază inițială (așa-numita retenție azotată fixă), restrîngerea proteinelor din alimentație are un rol favorabil. În practică, cantitatea de proteine din rație se va calcula în funcție de valoarea ureei urinare eliminate în 24 ore. Cu destulă acuratețe se poate folosi în acest scop formula:

$$\left(\frac{\text{Uree urinară/24 ore}}{2}+2\right)\times 6{,}25=\text{grame de proteine în rație.}$$

Rezultatul va fi corectat prin adăugarea albuminuriei pe 24 ore.

Spre exemplu, la o uree urinară/24 ore de 8 g și o albuminurie de 3 g/24 ore cantitatea de proteine/24 ore va fi:

$$\left(\frac{8}{2}+2\right)\times 6{,}25+3=40{,}5\ \text{g}$$

După ce s-a stabilit pe această cale rația proteică, se va avea în vedere asigurarea unui aport de glucide cît mai ridicat, de dorit minimum 200 g/24 ore. Practic, se va realiza apoi defalcarea hidraților pe mese — minimum patru—cinci, iar apoi, după prealabila calculare a proteinelor vegetale și animale aduse de sursele de hidrați de carbon se va completa rația exclusiv cu alimente care aduc proteine animale cu înaltă valoare biologică. Avînd în vedere că aceste proteine de origine animală vor trebui să reprezinte majoritatea absolută a rației proteice, se vor avea în vedere la stabilirea surselor de carbohidrați cantități mai mici de pîine, ei urmînd a fi asigurați din fructe adecvat preparate sau din cartofi; aceste surse aduc mai puține proteine vegetale decît pîinea (piureul de cartofi aduce 2%, față de circa 7—8% pîinea). Rația va fi completată apoi cu lipide — unt, ulei, la limita tolerabilității digestive. În cazul retenției hidrosaline, o atenție deosebită se va acorda unui aport redus de sare. În acest scop, se va utiliza pîinea fără sare, se va evita laptele și nu se vor face, bineînțeles, adaosuri de sare. Nu se va pierde însă din vedere că regimurile excesiv hiposodate, mai ales la pacienții cu tolerabilitate digestivă scăzută (vărsături), pot induce ușor un bilanț sodat negativ cu declanșarea unui hiperaldosteronism secundar nedorit, ce poate explica uneori scăderea dramatică a diurezei. Un alt aspect important este asigurarea unui aport real de hidrați de carbon, cît mai apropiat de cel propus prin structurarea rației, lucru absolut necesar avînd în vedere tendința la hipoglicemii a acestor pacienți, cu necesarul de insulină mai totdeauna în scădere. La pacienții cu tolerabilitate digestivă scăzută (vărsături), rația de hidrați de carbon va trebui sistematic completată cu perfuzii de glucoză adecvate cantitativ (la limita completării a minimum 200 g HC/zi). În același scop, la pacienții cu valori mari ale ureei și creatininei sanguine, cu toleranță la proteine limitată — sub 40 g/24 de ore — se pot admite chiar hidrați de carbon rapid resorbabili (miere), mai ales dacă necesarul de insulină este mult diminuat. În general, starea generală a acestor pacienți și tolerabilitatea lor digestivă redusă impun adesea internarea, situație în care de regulă alimentația orală — insuficientă — este completată cu perfuzii de glucoză subcorectate cu insulină ordinară (1 U. insulină la trei—patru grame de glucoză pură perfuzată, prin tatonare). Dozele de medicamente ce se elimină prin rinichi (Digoxin ș.a.) se vor reduce în prezența nefropatiei diabetice.

Diabet asociat cu obezitate. Această situație este frecvent întîlnită, mai ales în practica de ambulator. În cazul unui diabet asociat cu obezitatea, alături de echilibrarea metabolică, obiectivul central este normalizarea greutății. Aceasta nu se poate realiza decît în condițiile unei rații restrînse caloric, care să asigure un anumit deficit între ingestă și prestația fizică de efort. În practica de ambulator, cel mai adesea se utilizează diete hipocalorice de circa 1 000 calorii, care asigură între 120 și 160 g HC. Cantități mai mici se vor recomanda la obezii mai tineri sau la cei cu mod de viață sedentară (gospodine, funcționari etc.). Diete cu 150 g Hc se prescrie la obezii vîrstnici — peste șaizeci de ani. În condiții de spitalizare, se pot utiliza, pentru scurt timp, și diete mai restrictive — și chiar zero calorii. Pe termen lung — și deci în condițiile ambulatoriului — este necesar să se prevadă și să se asigure totdeauna un minimum de 120—160 g HC, absolut necesare pentru buna desfășurare a metabolismului. Tot în ideea restrîngerii aportului caloric, la acești pacienți se vor administra în rație cantități limitate de lipide, adesea rămînînd suficiente cele de „structură" (care sînt aduse de alimente complexe — carne, ou, lactate). Proteinele vor fi asigurate în cantitate normală, cele de origine animală trebuind și în aceste cazuri să asigure peste 50% din rația proteică a zilei. La stabilirea alimentelor alese ca sursă de proteine animale, se va recurge la acelea capabile să asigure un aport de lipide cît mai redus, păstrînd și aportul de HC în cadrul rației prevăzute. De exemplu, se vor recomanda laptele smîntînit, brînza de vaci dietetică; se vor realiza preparate culinare din carne slabă, evitîndu-se porcul sau părțile grase; din ouă se va utiliza numai albușul; se va servi zilnic, la fiecare masă, salată din legume cu aport restrîns de HC etc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ — Dietoterapia

1. **Froesch R., Yudkin G.** — Nutrition and diabetes mellitus, VI Capri Conference, 29—30. III. 1972, Milano, „Il Ponte".
2. **Hockaday M.** — The dietetic treatment of diabetes, Brit. Diabet. Assoc., Medical and Scientific Section, Autumn Meeting, 1974.
3. **Jahnke K.** — Diätbehandlung des Diabetes Mellitus, în: „Handbuch des Diabetes Mellitus", E. F. Pfeiffer (sub red.), Lehmann Verlag, München, 1971.
4. **Laurent C.** — L'alimentation du diabétique, în: „Précis de diabétologie", M. Dérot (sub red.), Ed. Masson, Paris, 1977.
5. **Liebermeister H.** — Die diätetische Behandlung des Diabetes Mellitus, K. Oberdisse (sub red.), Springer Verlag, Berlin, 1977.
6. **Marble A., White P., Bradley R., Krall L.** — în: „Ioslin's Diabetes Mellitus", Lea & Feebiger, Philadelphia, 1971.
7. **Mincu I.** — Tratat de Dietetică, Ed. Medicală, București, 1974.
8. **Mincu I., Boboia D.** — Alimentația rațională a omului sănătos și bolnav, Ed. Medicală, București, 1975.
9. **Mincu I.** — Raport, Zilele de diabetologie, Brașov, 1979.
10. **Owens D. R., Rainbow S., Iones G., Heding L. G.** — Characterisation of the „true" insulin and proinsulin response to mixed meals in normal and NIDDM patients, Diabetologia, 1980, **19**, 304.
11. * * * — Carbohidrate Countdown, London, Brit. Diab. Assoc., 1974.
12. * * * — Clinical Center Diet Manual, Ed. Clinical Center of the National Institutes of Health Nutrition Departments, Bethesda, Maryland, U. S. Government printing Office, 1974.
13. * * * — Mayo Clinic Diet Manual, Ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1974.
14. * * * — University Group Diabetes Program J.A.M.A., 217, 777, 1971.

INSULINOTERAPIA

Dat fiind natura tulburărilor biohormonale din diabetul zaharat insulinodependent — respectiv incapacitatea pancreasului insular de a mai secreta cantități suficiente de insulină (evident și lipsa modulării absolut necesare), singura soluție în terapia bolnavilor în această situație continuă să fie insulinoterapia parenterală. Deși este elementul cheie în terapia acestor pacienți, rezultatele ce se obțin depind și de alți factori terapeutici deosebit de importanți, cum sînt: dieta, exercițiul fizic, buna educație și instruire a pacientului privitor la boală și modul ei specific de tratament, controlul biologic riguros respectat.

După cum s-a putut stabili prin studiu radioimunologic, curba insulinemiei la omul sănătos este caracterizată de realizarea unor vîrfuri de secreție la circa 30 de minute postprandial, ce survin pe fondul unei secreții bazale continuu modulate de nivelul glicemiei. La circa trei-patru ore de la atingerea maximului postprandial, valorile insulinemiei revin la punctul de plecare. În plus, acest mod general de comportament al insulinemiei are un eficient efect de control asupra glicemiei care evoluează între limite precise indiferent de condițiile în care se face acest lucru (post, efort, repaus, diverse alte stări fiziologice sau chiar de boală). Drept rezultat final, organismul dispune de un veritabil homeostat glicemic care asigură periferiei cantitățile de glucoză necesare, fără risc de hipo- sau hiperglicemie.

Pe de altă parte, cea mai mare parte a cercetărilor efectuate în ultimele două decenii confirmă importanța realizării — la diabetic — a unui cît „mai bun control metabolic“, respectiv a unor glicemii cît mai apropiate de cele ale subiectului sănătos, pentru diminuarea riscurilor complicațiilor degenerative atît de frecvent întîlnite la cei prost echilibrați.

Dezideratul unui cît mai bun control metabolic implică printre altele și realizarea unei curbe de descărcare a insulinei exogene administrată parenteral cît mai asemănătoare cu curba insulinemiei întîlnită la subiectul sănătos. Dacă un bun control metabolic este rezultatul final al factorilor terapeutici amintiți (insulinoterapie, dietă, efort fizic, control biologic, educație), mimarea — pe cît posibil — a curbei fiziologice de secreție a insulinei este rezultatul modului cum este utilizată insulina (în administrarea sa parenterală), a tipului de insulină, a căilor de administrare (s.c., i.m., i.v.), a mijloacelor cu care se face insulinoterapia (injecții, sisteme de „pompe“ etc.), a criteriilor ce se au în vedere la stabilirea dozelor sau eventual, a modului cum sînt modulate acestea.

Deși în ultima decadă s-au realizat importante progrese și inovații în toate aceste direcții, în cele ce urmează vom aprofunda două aspecte: tipurile de insulină și utilizarea lor în injecții subcutanate în tratamentul cronic, de zi cu zi, al diabeticului. Pentru tipurile de insulină credem că acest lucru se justifică prin faptul că în acest domeniu cercetările ultimilor 10—15 ani au dat rezultate ce au intrat în practica curentă, generalizîndu-se chiar, iar pentru utilizarea insulinei în injecții subcutanate, pe motivul că — în ciuda unor inovații de real interes și care au pătruns în anumită măsură în uzul clinic uman — această tehnică clasică de utilizare a insulinei continuă să fie de departe cea mai folosită la ora actuală (inclusiv în acele țări în care s-au realizat cele mai spectaculoase progrese pe calea „revoluționării“ acestui domeniu).

TIPURILE DE INSULINĂ

Există azi un mare număr de tipuri de insulină la dispoziția medicului. Ele sînt monospecie — bovină sau porcină, fiind obținută prin tehnici de extracție din pancreasul acestor animale și ulterior supuse unor procese de purificare.

Insulinele utilizate în terapie se împart în trei mari categorii, luîndu-se drept criteriu durata totală de acțiune a insulinei injectată subcutanat:

1. Insuline cu acțiune rapidă.
2. Insuline cu acțiune intermediară.
3. Insuline cu acțiune prelungită.

La aceste tipuri aflate încă în uz, li s-au adăugat, de pe la mijlocul decadei trecute, tinzînd să se generalizeze rapid în întreaga lume, insulinele MC („monocomponent“) și, cu uz experimental, insulina umană.

Insulinele cu acțiune rapidă se obțin prin extracție din pancreasul bovin sau porcin; prin tehnici de cristalizare și recristalizare capătă o anumită puritate prin eliminarea unor proteine cu moleculă mare și a glucagonului. Totuși, insulinele cristaline (sau ordinare, „regular“ în terminologia anglo-saxonă) rămîn încă impure, conținînd proinsulină și o serie de alți compuși proteici imunogeni dar fără acțiune hipoglicemiantă. Ele sînt dozate în unități, o unitate reprezentînd cantitatea de insulină care produce în administrare subcutanată, o scădere a glicemiei la 45 mg% la iepurele sănătos de 2 kg.

Preparatul românesc se prezintă în flacoane de 5 ml conținînd 40 U. pe fiecare mililitru. Este o soluție limpede, incoloră, cu pH acid, 2,5—2,8. În străinătate, există și preparate cu 80 U. și 100 U/ml.

Insulina cristalină este utilizabilă în injecții s.c., i.m. și i.v. În tratamentul cronic al diabetului, ea se va administra numai în injecții s.c. Calea i.m. este folosită de unii autori; din experiența noastră în Clinica de diabet, nutriție și boli metabolice din București, nu recomandăm această cale. Utilizarea i.v. este calea de elecție în cetoacidozele grave.

Administrată s.c., insulina cristalină suferă o virare a pH-ului pînă în zona neutră proprie mediului intern. Ajungînd la pH 5,4, ea recristalizează din nou, în continuare absorbția sa de la locul de injecție făcîndu-se cu o anumită latență, ceea ce explică intrarea ei în acțiune la circa 20—30 minute de la injectare. Legată de acest timp de latență, este recomandarea de a se lua masa la 20—30 de minute după injectare. Maximumul de acțiune se desfășoară timp de 2—4 ore de la injectare. Epuizarea este completă după 6—8 ore de la administrare. În cazul aplicării i.v. (în cetoacidozele diabetice) maximul de acțiune este între 30—60 minute, în durată de circa 90 de minute.

Dozajul insulinei cristaline (ca și al celorlalte insuline) nu cunoaște „dogme“ și nici cifre fixe nu pot fi avansate în mod teoretic. Cantitatea zilnică de insulină (necesarul de insulină) se estimează prin stabilirea toleranței la HC, în condițiile utilizării unui număr de patru injecții de insulină cristalină pe 24 de ore: înaintea mesei de dimineață, înaintea mesei de prînz, înaintea mesei de seară și la ora 02,00 se va face a patra injecție pentru asigurarea unei complete acoperiri a celei de a doua părți a nopții. Doza uzuală pentru această a patra injecție este de 4 U. În cele mai multe cazuri, neutilizarea acestei doze nocturne (după care pacientul nu ingeră HC) are drept urmare o „scăpare“ de sub controlul insulinoterapiei între orele 03,00—07,00. În asemenea condiții, glicemiile *à jeun* vor fi mai mari totdeauna fără a traduce neapărat o doză de insulină insuficientă. Pe această bază se și comit cel mai adesea supraestimări ale dozei de insulină cu efecte dintre cele mai nefaste (hipoglicemii, efect Somogyi).

Dozele utilizate la adulți *per* injecție variază în general între 12—20 U. și se fixează prin tatonare în funcție de glicozurie (eventual fracționată: 07,00—13,00; 13,00—20,00; 20,00—07,00) și de glicemii (nu întotdeauna criteriul clasic — 2 g glucoză în urină=1 U. este utilizabil!). În condiții de ambulator, insulina ordinară (cristalină) se administrează în trei injecții. Este de dorit ca masa matinală să fie luată cît mai devreme (înainte de 07,00), cea de seară ceva mai tîrziu (după 20,30), iar cea de prînz exact între ele. Pe această cale, intervalul dintre injecția de seară și cea de a doua zi dimineață se scade la sub zece ore, evitîndu-se pe cît posibil scăparea de sub control în a doua parte a nopții. O altă posibilitate de a rezolva acest ultim inconvenient constă în înlocuirea insulinei cristaline la masa de seară cu o priză de insulină intermediară (HG Insulin, Komb Insulin, Semilente MC Insulin), care, acționînd 12—14 ore, rezolvă de cele mai multe ori satisfăcător acest aspect. Este recomandabil ca totdeauna doza matinală să fie mai mare sau egală cu celelalte două. De ex.: 20 U.+20 U.+16 U. su 20+16+16 sau 12+12+12 U.). De asemenea, nu este fiziologică utilizarea insulinei cristaline în două (!) sau într-o singură injecție. Nici măcar considerentul unui necesar redus de insulină nu justifică o asemenea atitudine. În asemenea cazuri, se poate opta pentru utilizarea a două injecții de insulină intermediară sau chiar a unei singure injecții de insulină lente (după cum se va vedea mai departe). Ori de cîte ori pacientul este „dispus“ sau poate fi convins să accepte, se vor administra trei injecții zilnic, cu care se obțin cele mai bune rezultate pe termen lung, sub raportul complicațiilor degenerative.

Insulinele cu acțiune intermediară au o durată medie de acțiune de circa 12—14 ore. Această particularitate permite — în anumite cazuri — echilibrarea pacienților cu numai două injecții zilnice de insulină: dimineața la orele 7,00 (6,00) și seara la orele 19,00 (18,00). În acest fel se poate satisface și dezideratul unei complete acoperiri cu insulină (24 de ore din 24) și cel al obținerii unui control metabolic satisfăcător. Aceste insuline se administrează numai s.c. și deci nu se folosesc în terapia cetoacidozelor diabetice. Cele mai folosite pe plan național sînt:

— *HG Insulin* este o insulină intermediară bovină (R) sau porcină (S), al cărei efect întîrziat se obține prin adăugarea de globină umană purificată. Debutul acțiunii hipoglicemiante este la circa o oră (cînd se va și lua prima masă), atinge un maximum la 3—7 ore și se epuizează după 12—14 ore. Se folosește fie în două injecții — dimineața și seara la aceeași oră cifrică, fie ca a treia injecție seara în cadrul schemei sus-menționate (insulină cristalină+insulină cristalină+HG Insulin). Nu se va utiliza în injecție unică, după cum nu se va putea utiliza în trei injecții (!).

— *Komb Insulin* bovină (R) sau porcină (S) este alcătuită dintr-o parte insulină ordinară și două părți insulină depozit. Acțiunea sa începe mai rapid ca la precedenta, datorită insulinei cristaline conținute, respectiv la circa 30 de minute de la injectare. Efectul maxim este între 2—6 ore și acțiunea dispare după 9—14 ore. Se utilizează exclusiv în injecții s.c., fie în două injecții (dimineața și seara la aceeași oră cifrică), fie ca a treia injecție completînd cele două injecții (dimineața și prînz) de insulină cristalină. Dozajul se tatonează (preferabil în spital!). La adult, dozele uzuale pot fi de 20—32 U. dimineața și respectiv 12—24 U. seara. (De ex.: 24+16; 28+20; 32+24 etc.). La copil, dozele sînt în general net mai mici (cu excepția copiilor peste 12 ani). Pînă la 4 ani: 4+4 U.; pînă la 7 ani 8+4 U.; pînă la 10 ani 12+8 U. (aceste doze sînt pur exemplificatorii). Fiecare caz necesită în general o doză proprie, care trebuie atent și competent tatonată în spital și verificată în ambulator.

Alte insuline intermediare care au fost în uz la noi în țară:

— Izophan Insulină.
— Dépôt Insulina.
— NPH Insulina.

Insuline cu acțiune lentă. — *Insulina Novo-Lente* este o suspensie neutră de insulină bovină sau porcină alcătuită din 30% stare amorfă și 70% formă cristalină cu un adaos de zinc de 2 mg la 1 000 U. Se prezintă în flacoane de 10 ml conținînd 40 U./ml. Acțiunea ei începe la 90—120 de minute de la injectare — cînd se și recomandă a se lua prima masă — are o perioadă de maximum de acțiune de 7—15 ore și se epuizează complet după 20—24 de ore. Teoretic, se poate folosi și în injecție unică, dar în practică numai un număr redus de pacienți o pot utiliza cu rezultate satisfăcătoare în acest fel, și anume cei cu necesar mic de insulină (sub 24 U. zilnic). În nici un caz nu se va încerca echilibrarea la tineri cu injecții unice de Insulină Novo — Lente! În afara pacienților cu necesar mic de insulină, ea mai poate fi utilizată la alți pacienți, prin asociere cu o injecție de insulină cristalină. De obicei, dimineața (0,600) se face insulina cristalină s.c.; Insulina Novo-Lente se administrează la ora 11,00. Masa de prînz se ia în acest caz la 12,30. Justificarea teoretică a acestei asocieri rezidă în aceea că insulina cristalină potențează tocmai partea inițială de acțiune a Insulinei Novo-Lente, interval în care glicemia ar crește altfel la valori nepermise. Totuși, un număr mic de cazuri se pot echilibra cu această asociere. Doza de insulină Novo-Lente ce poate fi utilizată la o administrare nu trebuie să depășească 40 U.s.c. Doze mai mari predispun totdeauna la hipoglicemii (cele mai redutabile, dat fiind și dozele mai mari și durata prelungită de acțiune!). În practică, dozele uzuale unice ce reușesc să echilibreze pacienții (cu necesar mic de insulină!) variază între 12—20 U. s.c. zilnic. În cazul asocierii cu insulină cristalină, dozele se tatonează (atenție la hipoglicemii și la efectul Somogyi!) în clinică. Uzual, se utilizează la asemenea opțiuni 8—16 U. insulină cristalină+24—32 U. Novo-Lente Insulin.

— *Long Insulina* este un amestec de insulină cristalizată și insulină amorfă (de porc) cu clorhidrat de bis-4-aminochinaldin-6-N-N-uree. Acțiunea ei începe la circa o oră (cînd se recomandă a se lua și prima masă), are un efect maxim de 3—8 ore și o durată totală de 18—24 de ore. Se prezintă în flacoane de 10 ml ce conțin 20 U./ml. Doza maximă pentru o injecție este de 40 U. În ce privește modul de utilizare practică a acestui tip de insulină, precizăm că echilibrarea cu o singură injecție dă rezultate mediocre. Nu se recomandă în diabetul juvenil sau în cazurile cu necesar mic de insulină. Pretează la hipoglicemii, care pot fi redutabile.

Insulinele Monocomponente. După cum s-a arătat anterior, insulina monospecie, ordinară (cristalină), în ciuda procedeelor de purificare utilizate nu este totuși pe deplin pură. Steiner a separat pe Sephadex trei compuși proteici cu greutate moleculară diferită:

— *un compus „a“*, cu GM peste 20 000, ce conține proteine provenite din pancreasul endocrin și exocrin și anumite fracțiuni insulinice cu potențial antigenic; este intens imunogenă.

— *un compus „b“*, care conține proinsulină, precum și alți produși ca arginin-insulină, desamido-insulină, care injectați produc o intensă și nedorită reacție antigenică;

— *un compus „c“*, care conține insulina propriu-zisă (tip Sanger), precum și insulinesteri, arginin-insulină, monodesamido-insulină. Dacă aceste componente sînt eliminate prin procedee schimbătoare de ioni, fracțiunea „c“ rămîne alcătuită numai din insulina pură sau așa-numita Monocomponent-insulina.

După cum s-a arătat în cap. anterioare, insulina are o acțiune antigenică din două motive:

1. Insulina utilizată în terapie este diferită de cea umană (singura recunoscută de organism ca „self“). Cea de bovine conține trei aminoacizi diferiți, iar cea de porc un aminoacid diferit (prin comparație cu cea umană).

2. Insulinele utilizate clasic în terapie nu pot fi pure. Ele conțin așa cum s-a arătat — diverse impurități *insulin-like* sau înrudite, care au o puternică acțiune antigenică.

Insulinele de bovine sînt mai antigenice. Cele amorfe sînt mai antigenice decît cele cristaline. Formele dépôt sînt și ele mai antigenice. Între doza de insulină necesară și titrul anticorpilor ce apar există o anumită legătură. Dacă de ex. în locul unei insuline clasice se va utiliza o insulină MC, doza noului preparat va fi în general ceva mai mică, tocmai datorită anticorpilor antiinsulinici care se legau într-o anumită măsură de moleculele vechiului preparat blocîndu-i activitatea biologică. Trecerea în ultimii zece ani la o masivă utilizare în terapie a acestor preparate demonstrează că insulina purificată (MC) a răspuns în mare anumitor speranțe și deziderate.

Indicațiile insulinelor MC. Deși la ora actuală ori de cîte ori există la dispoziție insulină MC, aceasta este preferabilă, coexistența pe piață și în uz a insulinelor clasice le menține valabilitatea. Indicațiile speciale ale insulinei MC ar fi pe scurt următoarele:

1. Alergia cutanată (localizată sau generalizată) la insulinele clasice.
2. Lipoatrofia insulinică. După Teuschen, aceasta ar fi dată de anticorpii la insulină (induși de componentele a, b și c).
3. Insulinorezistența, care apare de obicei după cîțiva ani de terapie.
4. În cazurile de insulinoterapie intermitentă. De exemplu, trecerea unor pacienți cu diabet insulinoindependent pe insulinoterapie în vederea unor intervenții chirurgicale.
5. Diabetul juvenil.
6. Gravidele diabetice.
7. Diabetul insulinodependent inaugural. Prin tratament cu insulină MC, remisiunile ar fi nu numai mai frecvente, dar și de durată mai lungă.
8. Ori de cîte ori este necesar să se utilizeze insulina la nediabetici, se vor prefera preparatele MC. De ex. tamponarea cu insulină a unor

soluții glucozate concentrate în cursul terapiei unor persoane ce nu au diabet.

9. Utilizarea în pancreasul artificial.

Nu există în principiu contraindicații în terapia diabetului insulinodependent a insulinelor MC. Diabeticii bine echilibrați pe alte insuline decît MC pot însă rămîne pe vechea lor formulă terapeutică.

Tipuri de insuline MC. La noi în țară, sînt în uz următoarele tipuri de insuline MC:

Actrapid MC. Este o soluție neutră injectabilă s.c. și i.v. prezentată în flacoane conținînd 10 ml cu 40 U./ml. Debutul efectului hipoglicemiant este ceva mai rapid decît al insulinei cristaline, cu un maximum etalat între 2 ore și 5 ore și epuizarea efectului la șapte-opt ore de la injectare.

Semilente MC. Este o suspensie neutră de insulină porcină conținînd particule amorfe. Debutul acțiunii hipoglicemiante este la circa o oră și jumătate (sau chiar mai mult). Se atinge maximum între a patra și a noua oră. Se epuizează în circa 12—14 ore. Se administrează în 2 injecții zilnice, numai s.c.

Rapitard MC. Este o suspensie neutră de insulină ce conține 75% cristale de insulină bovină într-o soluție de 25% insulină MC porcină. Debutul efectului hipoglicemiant este la circa o oră de la injectarea s.c. Efectul maxim se etalează între a patra și a 14-a oră și se epuizează între 16—20 ore. Se administrează în una (numai la cazurile cu necesar mic) sau două injecții, strict s.c.

Monotard MC. Este o soluție neutră de insulină de porc 30% în stare amorfă și 70% în formă cristalizată. Se poate administra o singură injecție zilnic. Acțiunea începe la circa 2 ore de la injectare, are un maximum între 7 și 15 ore și se epuizează după 22 de ore. Se administrează numai s.c.

Lente MC. Este o suspensie de insulină porcină sub formă de particule amorfe (30%) și insulină bovină sub formă cristalină (70%). Are parametrii acțiunii hipoglicemiante asemănători cu precedenta. Se administrează strict s.c.

Un alt avantaj practic al acestor preparate este faptul că ele se pot mixa în aceeași seringă, dat fiind compatibilitatea de pH. Amestecurile recomandabile în aceeași seringă sînt următoarele: Actrapid MC poate fi adăugat la oricare din tipurile prezentate (cu excepția Rapitard MC). Adăugarea de Actrapid la Semilente MC sau la Monotard MC (Lente MC) se poate lua în vedere ori de cîte ori există motive să se creadă că demarajul acestor din urmă insuline este prea întîrziat. Un plus de 4—6 U. Actrapid insulin este de obicei suficient. Acest adaos se poate folosi și la injecțiile s.c. de dimineața și la cele de seară.

Modul de aplicare în practică a insulinoterapiei cu aceste preparate nu diferă prea mult de cel enunțat la insulinele „clasice". Insulinele Monotard MC și Lente MC vor fi folosite (în injecție unică) numai la acele cazuri care au un necesar de insulină relativ restrîns și care se dovedesc în practică a fi bine echilibrate cu tipul și doza stabilită. În general, dozele de insulină Lente MC și Monotard MC sînt cu 4—6 U. mai mici decît cele de Novo-Lente. Ca și la insulina Novo-Lente, și la aceste insuline se poate pune problema unei potențări, care se va face însă numai cu Actrapid MC. Acesta se poate adăuga (4—6 U.) la injecția de dimineață în aceeași seringă sau (după alți autori) Actrapid MC poate fi utilizat în injecții suplimentare la prînz și seara pentru a realiza vîrfuri de insulină preprandiale. În această ordine de idei, unii autori recomandă o doză matinală de Monotard MC (Lente MC) relativ restrînsă (12—16 U.) menită a crea o insulinemie bazală, pe fondul căreia se face administrarea de Actrapid: dimineața (în aceeași seringă cu insulina lentă), la prînz și seara. Marea măiestrie în asemenea cazuri este evitarea hipoglicemiilor și o inspirată potrivire a dozelor.

Rapitard MC se poate utiliza în una sau mai des două injecții s.c. În acest din urmă caz a doua injecție va trebui să fie sensibil mai mică față de prima (avînd în vedere suprapunerile de doză ce pot preta (mai ales noaptea) la hipoglicemii. Un exemplu de doză frecvent utilizată în Clinica de diabet, nutriție și boli metabolice din București: Rapitard MC 24 U.+8 U. s.c. (dimineața și seara la aceeași oră cifrică).

Semilente MC Insulin se folosește de obicei în două injecții s.c. zilnic (dimineața și seara la aceeași oră cifrică). Doza de dimineață este totdeauna superioară celei de seară cu 20—25%. La adult, dozele sînt cu 4—6 U. mai mici decît dozele utilizate cu alte insuline intermediare (Komb Insulin, HC Insulin). La copil, se utilizează doze similare sau ceva mai mici decît cele de insuline intermediare menționate mai sus. Pentru potențarea efectului hipoglicemiant inițial, se poate adăuga atît dimineața cît și seara o cantitate de 4—6 U. Actrapid în aceeași seringă. Un alt mod de administrare a Semilente MC este în injecție unică, administrată seara, după ce dimineața și la prînz s-au făcut injecții cu Actrapid MC sau insulină cristalină. Rațiunea dozei de seară sub formă de Semilente MC este aceea de a se obține o mai corectă acoperire pe parcursul nopții. În plus de modul de utilizare enunțat, Actrapid Insulin poate fi folosită și în tratamentul cetoacidozelor, ea putînd fi administrată și pe cale i.v. În tratamentul cronic al diabetului, în afară de asocierile enunțate sau „mixările" în aceeași seringă, Actrapid MC se poate folosi — ca și insulina cristalină — în trei injecții s.c.: dimineața, la prînz și seara. Și în acest caz se poate crea problema unei insuficiente acoperiri pe parcursul nopții, care poate fi rezolvată în aceleași moduri pe care le-am expus la insulina cristalină.

În manipularea insulinelor MC va trebui să se țină seama de sensibilitatea ceva mai mare a pacienților la aceste preparate și, direct legat de aceasta, de posibilitatea unor hipoglicemii. De aceea dozele vor fi atent tatonate (preferabil în spital) și în principiu vor fi ceva mai mici decît cele uzitate la insulinele „clasice".

Insulina umană. Deși încă din anii șaizeci se cunoaște precis formula insulinei umane și tot atunci s-au realizat primele sinteze, abia în ultimii ani s-au pus la punct metode care permit producerea unor cantități mai mari de insulină identică chimic cu cea umană.

Există în prezent patru căi pentru producerea insulinei umane:

1. *Insulină umană complet sintetică.* Această cale este extrem de oneroasă și oferă numai cantități limitate de material. Teuscher și Fiem, utilizînd un asemenea material, au stabilit un efect hipoglicemiant practic identic cu acela al preparatelor porcine.

2. *Extracție din pancreas uman.* Cantitățile obținute de diverși autori au fost evident limitate. Această cale își păstrează numai semnificația

științifică, ea neputînd deveni vreodată alternativă în producerea de insulină.

3. *Calea bacteriană,* denumită în literatura anglo-saxonă „recombinant DNA“. În esență, se extrage un fragment de ADN — și anume exact cel ce corespunde genei sintezei insulinei — folosind ca material donator pancreas uman sau insulinom. Fragmentul obținut se inseră în materialul genetic al unei bacterii. La replicarea materialului genetic în cursul diviziunii celulare, se produce și replicarea genei sintetizatoare de insulină. În acest fel, generațiile următoare de bacterii devin — în afara logicii propriei lor biologii — producătoare de insulină. Această metodă oferă la ora actuală cantități de material biologic sensibil mai mari decît metodele descrise anterior. Studiile făcute pe om cu acest material (Keen) i-au confirmat proprietățile hipoglicemiante, dar au evidențiat și unele mici deosebiri față de cea porcină. Insulina obținută ar fi mai activă decît insulina porcină atunci cînd este administrată în doze mici și mai puțin activă cînd este administrată în doze mari. Keen opiniază că insulina umană ar fi mai rapid reținută în ficat.

4. *Insulină umană din insulină porcină.* Dat fiind că insulina porcină diferă de cea umană numai printr-un singur aminoacid, este posibil ca prin eliminarea acestei diferențe (înlocuirea la B_{30} a alaninei cu treonină) să se obțină insulină umană. Lucrînd pe această cale, Markussen a obținut insulină umană MC. Primele lucrări apărute după introducerea în experiențe a insulinei umane MC (obținută din insulină porcină) au arătat un efect hipoglicemiant asemănător (Owens) sau ceva mai puternic ca acela al insulinei porcine.

Ce aduce nou insulina umană? În afară de interesul teoretic fundamental — sintetizarea pentru prima oară prin manipulare genetică a unui material biologic, natural, activ — insulina umană deschide un nou cîmp de investigații. Pe de altă parte, se oferă de pe acum o alternativă la singura sursă de insulină comercială, cea obținută pe calea extracției din organele animalelor sacrificate în abatoare.

Pe plan experimental, primele lucrări par să indice un timp de răspuns hipoglicemiant oarecum diferit de acela al insulinei porcine, și anume dependent de doză. Absorbția materialului uman pare și ea mai rapidă, aptă să realizeze concentrații sanguine mai mari decît insulina porcină. Cercetările sînt la început, dar se poate aștepta ca răspunsul imunologic să fie mai adecvat în cazul insulinei umane decît în cel al insulinei porcine. Aceasta ar putea avea un impact practic în domenii încă incomplet elucidate și rezolvate cum sînt: alergiile, lipodistrofiile și insulinorezistențele fără o cauză aparentă.

Nu este exclus ca introducerea în folosință a insulinelor umane să poată da răspuns și la o altă problemă de mare importanță: în ce măsură introducerea lor în terapie ar putea influența instalarea complicațiilor degenerative?

Cîteva probleme practice legate de injecțiile s.c. de insulină. Insulinele se păstrează la frigider între +4° și +8°C. Se interzice înghețarea lor, în care caz trebuie aruncate. Păstrarea la temperatura camerei este de asemenea contraindicată. În acest caz, potențialul hipoglicemiant scade simțitor.

Suspensiile de insulină trebuie bine agitate înainte de a fi trase în seringă. După încărcarea seringii, injecția trebuie făcută imediat.

Atenție! Există insuline de import care pot conține 80 U. sau 100 U./ml, caz în care se va face un calcul corect al dozei.

Singura insulină administrabilă în coma diabetică cetoacidozică este insulina cristalină sau Actrapid MC. Restul insulinelor, neputînd fi administrate i.v., nu pot fi folosite în această situație.

Pacientul va trebui instruit și familiarizat cu toate problemele practice — mergîndu-se pînă la detaliu — atît în ce privește insulinoterapia, cît și dieta, ambele fiind în fapt aplicate de bolnav. Tipul de seringă și de ace care trebuie cumpărate, felul cum ele se curăță, se sterilizează și se păstrează, modul cum se face calculul dozei și umplerea corectă a seringii, locurile de elecție pentru injecții și felul cum vor trebui ele utilizate, injectarea propriu-zisă etc., toate acestea trebuie însușite practic de pacient de la începutul bolii.

Efecte secundare ale insulinoterapiei. *Hipoglicemia postterapeutică* este poate cel mai frecvent incident terapeutic, pe care practic mai toți diabeticii îl trăiesc la un moment dat. Cel mai adesea pot surveni manifestări așa-zise minore ale hipoglicemiei, care, corect interpretate de pacient, își primesc pe loc sancțiunea terapeutică — ingestia unei anumite cantități de HC, preferabil rapid resorbabile. Privind lucrurile simplist, hipoglicemia este datorată efectului hipoglicemiant al insulinoterapiei. De fapt, numai în cazuri de supradozare poate fi „incriminată“ direct insulinoterapia. Important pentru medic și pentru pacient este să interpreteze corect modul — cauza — care a indus hipoglicemia pentru a se evita pe viitor repetarea ei. Dăm succint cîteva jaloane practice în acest sens, respectiv cauze ale unor hipoglicemii:

a) Nerespectarea corectă a insulinoterapiei (doze greșit prea mari, injecții i.m. în loc de s.c., schimbarea din greșeală a tipului de insulină — de ex. 32 U. insulină cristalină în loc de 32 U. Novo-Lente!).

b) Nerespectarea dietei. Săritul peste mese sau gustări; mese cu conținut insuficient în HC; adormitul după efectuarea injecției!

c) Eforturi fizice mai deosebite (muncă fizică, sport) fără prealabilă ingestie de HC.

d) Remisiune — respectiv scăderea treptată a necesarului de insulină în legătură cu o reluare parțială (dar totdeauna efemeră) a insulinosecreției. În acest caz, o doză anterior corect stabilită se dovedește în timp prea mare și provoacă hipoglicemie! Sancțiunea terapeutică presupune și reajustarea în jos a dozei, dar și informarea pacientului asupra naturii remisiunii și asupra importanței controlului în această perioadă.

e) Scăderea necesarului de insulină în cursul evoluției unei nefropatii diabetice.

Ori de cîte ori un pacient acuză hipoglicemii — chiar minore — medicul este dator să inventarieze rapid cauzele și să nu se limiteze la simpla sancțiune terapeutică imediată — aportul de HC oral sau i.v., după caz. El trebuie să detecteze cauza, să o explice pacientului și să-l instruiască asupra celor ce are de făcut pentru ca hipoglicemia să nu se mai repete. De reținut totuși că hipoglicemiile nu sînt o fatalitate în diabet, și că ele pot fi evitate printr-o atentă tatonare a dozelor de insulină, printr-o dietă corect indicată, și printr-o bună educație și instruire practică a diabeticului, care în fapt trebuie să-și aplice singur tratamentul.

Bolnavii cu diabet de tip I riscă să facă hipoglicemii tardive cînd primesc beta-blocante neselective care reduc mobilizarea glucozei din depozitele hepatice și musculare și totodată estompează simptomele de alarmă ale hipoglicemiei.

Reacțiile alergice. Local, se pot manifesta sub două forme:

— papulă eritematoasă, care apare la locul de injecție și dispare după un timp variabil;

— nodul indurat s.c. la sediul injecției; poate evolua spre lipodistrofie.

Mai rar pot apărea reacții alergice generalizate: urticarie, eritem scarlatiniform.

În toate aceste cazuri se trece pe insulină MC.

Insulinorezistența. În cazurile de insulinorezistență de cauză cunoscută, se va trata cauza. În situațiile în care este incriminabil un factor imunologic, se va schimba tipul de insulină (de ex. porcină în loc de bovină). Se preferă totuși trecerea pe o insulină MC.

Unii autori au folosit în abordarea acestei forme de insulinorezistență corticoterapia. De la apariția în uz curent a insulinelor MC, noi nu mai practicăm corticoterapia în asemenea cazuri.

Tulburări de vedere. Dacă la bază nu se află o retinopatie sau o cataractă incipientă, multe din tulburările oculare — mai ales la diabeticii care sînt la începutul tratamentului hipoglicemiant — pot fi datorate unor tulburări ale refracției în mediile transparente, legate de scăderea glicemiei. În asemenea situație, fenomenele cedează spontan după una-două săptămîni.

Concepții actuale privind menținerea diabetului zaharat echilibrat. Așa cum s-a menționat, scopul principal al terapiei în diabet este menținerea unui grad de control metabolic optim, prin control metabolic înțelegîndu-se în principal o apropiere cît mai strînsă a curbei glicemice a diabeticului de cea a subiectului sănătos. Se poate pune desigur întrebarea care este cel mai potrivit mijloc pentru a atinge acest obiectiv? Răspunsul, ca și rezultatele, depind în mare măsură de posibilitățile reale pe care le oferă astăzi arsenalul terapeutic pus în slujba diabeticului: insulinoterapia, dieta, efortul fizic (și, pe un plan mult mai larg, modul de viață al diabeticului).

Dacă în ce privește preparatele de insulină progresele au fost notabile, în ce privește tehnica de administrare a insulinei, deși există o serie întreagă de realizări interesante, acestea nu au pătruns încă masiv în uzul curent. Astfel, chiar în țările cu un evident avans tehnologic în acest domeniu, majoritatea imensă a pacienților continuă încă să utilizeze insulina în injecții s.c. Pe de altă parte, însuși numărul și varietatea procedeelor utilizate arată că problema unei revoluționarizări a tehnicii de administrare a insulinei este încă lipsită de o cale sigură, eficientă, comodă și ieftină.

Deși insulina administrată s.c. de decenii a însemnat un progres epocal, prelungind viața pacienților și ameliorîndu-le net prognosticul pe toate planurile, experiența și cercetările — mai ales din ultimele două decenii — au evidențiat și o serie de limite sau chiar de inconveniente. Dezideratul realizării unei insulinemii cît mai apropiate de curba normală este greu de obținut prin injectarea s.c. Cel mai aproape de obiectivul propus pare a fi un tratament bazat pe trei injecții zilnice de insulină. Totuși, administrarea s.c. introduce insulina pe o cale nefiziologică. La subiectul normal, insulina realizează o concentrație portală net mai mare decît în sîngele periferic — ea trecînd obligatoriu prin vena portă și ficat (unde cam jumătate este reținută înainte ca sîngele să părăsească acest organ — Blackard). Pentru a se realiza concentrații portale similare cu cele fiziologice, diabeticul trebuie să își asigure concentrații periferice de insulină de două-trei ori mai mari decît cele fiziologice (Starzl). Acest fapt este susținut și de lucrările lui Tchobroutski, care echilibrînd convenabil diabeticii cu trei injecții de insulină, administrate preprandial, găsește insulina în concentrație periferică de două ori mai mare decît valorile fiziologice. Studiile lui Kopf subliniază și ele superioritatea acestui tip de tratament asupra schemelor care utilizau două injecții de NPH-Insulin sau o singură priză de Lente-Insulin.

Trebuie de asemenea avut în vedere că administrarea s.c. a insulinei, oricît ar fi ea de corect aplicată (inclusiv în trei injecții preprandiale zilnic), nu poate „imita" modularea insulinemiei (și deci a glicemiei), așa cum se întîmplă la subiectul sănătos, ci se limitează numai la a asigura o descărcare simplă și nemodulată (în funcție de glicemie).

În sfîrșit, administrarea s.c. clasică de insulină, bazată pe controlul glicozuriei sau/și al unor glicemii *à jeun* sporadice, nu reușește nici pe departe să înlocuiască eficient *feed-back*-ul fiziologic care guvernează homeostazia glicemică a organismului.

Pentru a da un răspuns practic acestor limite evidente ale terapiei s.c. clasice cu insulină, eforturile cercetătorilor au fost orientate în mai multe direcții. Abstracție făcînd aici de problema transplantului de celule beta, aceste eforturi au mers în mare în două direcții: 1. tehnicile de infuzie continuă a insulinei și 2. „home-monitoring"-ul.

1. *Tehnicile de infuzie continuă a insulinei* se realizează, în mare, pe două căi:

a) *Pancreasul artificial,* aparat care asigură o administrare continuă și modulată de insulină (Actrapid MC). El comportă existența unui cateter endovenos, care oferă posibilitatea prelevării automate a unor probe de sînge ce ajung la un senzor capabil să „citească automat" valoarea glicemiei. Valoarea obținută este automat comunicată unui minicomputer programat pentru a comanda unei pompe administrarea unei anumite doze de insulină, în funcție de glicemia „citită". Acest sistem mai este denumit și „closed-loop", buclă închisă, dat fiind faptul că funcționează pe baza unui sistem cibernetic tip *feed-back* (informație-comanda efectoare — efect — din nou informație).

Aparatul — de dimensiuni considerabile — nu poate fi utilizat decît în condiții de spital. Deși scopul pentru care a fost conceput și construit este esențialmente științific, într-o anumită măsură el poate fi utilizat și în scopuri pur clinice: controlul metabolic în anumite stări limită sau acute: diabet și sarcină (de obicei la naștere), chirurgia la diabetici sau în diabetul instabil. O altă utilizare posibilă este și stabilirea obiectivă și precisă a necesarului de insulină.

b) *Sistemele de infuzie „open-loop"* sînt alcătuite dintr-o pompă programată să administreze într-un anumit ritm o cantitate de insulină destinată să asigure o insulinemie bazală. Preprandial, aparatul poate asigura (nu automat) o suplimentare a insulinemiei bazale cu „blocuri“ de insulină, cu doza stabilită de pacient. Insulina se administrează pe calea unei canule implantată s.c. (mai rar pe altă cale). Ea este stocată într-un rezervor schimbabil la anumite intervale de timp. Pentru prima dată la om asemenea „pompe“ implantabile au fost utilizate în 1980—1981. Dimensiunile „pompei“ portabile permit ca ea să fie purtată relativ comod și pretutindeni de pacient (cîntărește cîteva sute de grame și nu este mai mare decît un pachet de țigări).

Deși modul de administrare a insulinei este destul de variabil, aparatul pompează în general ceva mai puțin de jumătate din doza zilnică în mod continuu (cca 1 U./oră). Restul se administrează la masă (de trei ori/zi). Doza este stabilită după o prealabilă testare a „necesarului“ timp de o săptămînă (prin controale repetate de cîteva ori pe zi a glicemiei). În acest fel, fiecărui pacient i se stabilește o anumită schemă de administrare, ajustabilă în funcție de controalele ulterioare. Rezultatele prezentate de unii autori par să indice o bună stăpînire nu numai a glicemiei, dar și a altor constante metabolice, cum ar fi: cetonemia, lactatul, piruvatul, alaninemia (Pickup; Keen; Parsons și Alberti). Alți autori (Tamborlane) găsesc o normalizare a lipidelor serice și a aminoacidemiei, iar Raskin și colab. o normalizare a glucagonului și STH. Necesarul zilnic de insulină devine mai mic decît dozele zilnice injectabile utilizate anterior de aceiași pacienți.

Dacă rezultatele imediate — în termen de realizare a unui control metabolic net superior — sînt încurajatoare, există însă, și „obiecții“ din partea pacienților înșiși. Aparatul — deși relativ mic — incomodează pe pacient în anumite situații (în somn, la baie etc.). De asemenea, prezența continuă a aparatului asupra corpului accentuează sentimentul neplăcut al bolii. Un alt dezavantaj al metodei ar fi și teama producerii unor defecțiuni ale aparatului. Oprirea — de exemplu — ar putea conduce rapid la instalarea unei cetoze (neexistînd o rezervă s.c. de insulină, iar administrarea unei doze eronate (prea mari) poate duce la o hipoglicemie. Toate aceste inconveniente tehnice pot găsi, și unele și-au și găsit, rezolvări convenabile. Prețul lor relativ ridicat este un alt inconvenient. Viitorul acestei metode depinde de rezultatele practice, precum și de răspunsul la o întrebare, poate subiectivă: răspund ele convenabil unei necesități? Sînt în fond ele de dorit în terapia acestei boli? În general, infuzoarele de insulină extracorporeale portabile sînt indicate în următoarele situații: în spital pentru echilibrarea unui diabet instabil, pentru stabilirea schemei de dozaj a unei terapii subcutanate convenționale sau în tratamentul (numai i.v.) a comei, în operații; ambulatoriu, la tinerii diabetici cu metabolism instabil.

2. *„Home-monitoring“* („control și ghidaj la domiciliu“) constituie o metodă relativ nouă de tratament cu insulină, care folosește calea clasică a injecțiilor cu insulină, dar presupune o determinare zilnică (de cîteva ori pe zi!) a glicemiei, în funcție de care se stabilește ad-hoc, la domiciliu, doza necesară de insulină. O serie de autori (Sonksen, Ikeda, Watford, Skyler și Tattersall) consideră că această metodă asigură la unii pacienți o ameliorare a controlului metabolic și chiar o normalizare a glicemiei.

Metoda presupune în primul rînd o excelentă educație (în sens medical) a diabeticului. Pacientul trebuie să fie dotat cu benzile sensibile (Dextrostix etc.) și reflectometru (Eyetone saon Glucocheeck) care permit o citire automată și obiectivă a glicemiilor și să fie capabil să mînuiască o tehnică corectă efectuată rapid.

„Home-monitoring“ presupune determinarea, înainte de fiecare masă, a glicemiei și o dată înainte de culcare — deci de patru ori pe zi. Determinarea se face cu ajutorul unei benzi sensibile, prin prelevarea (autoprelevarea!) unei picături de sînge din pulpa degetului. Autorii străini nu menționează obiecții din partea pacienților care au acceptat voluntar această metodă (Sonksen). Mai mult, există studii care arată că după introducerea metodei respective starea psihică a diabeticilor s-a îmbunătățit considerabil.

Avantajul metodei ar fi o modulare a dozelor de insulină în funcție de glicemie, un control metabolic superior (unii pacienți sînt apți să-și mențină timp nedefinit glicemia la valori aproape normale), care oferă o continuă apreciere a echilibrului metabolic.

Indicațiile ar fi cu precădere adresate următoarelor categorii de bolnavi:

— Diabeticele gravide.

— Pacienți cu retinopatie (sau alte complicații microangiopatice). La acești pacienți, deși ameliorarea controlului metabolic este evident, rămîne de apreciat în timp efectul asupra leziunilor.

— Diabetul instabil. Aplicarea „home-monitoring“-ului la acești pacienți a fost de natură să arate că de cele mai multe ori ei erau supradozați, făcînd adesea hipoglicemii ce nu puteau fi sesizate la controalele uzuale. Caracterul lor iatrogen este adesea o realitate.

— Pacienții cronic dezechilibrați, inclusiv cei indisciplinați. Pe această cale — în mod paradoxal — s-a putut cîștiga încrederea pacientului și, ce este mai important, cooperarea sa.

— Diabeticii nou depistați.

Noile achiziții în domeniile imunologiei, biologiei și tehnicii chirurgicale deschid noi perspective de viitor pentru tratamentul diabetului de tip I, care se pot grupa în:

— Încercări vizînd o terapie cauzală:
  — Imunosupresie prin: corticosteroizi, azatioprin, ciclofosfamidă, ciclosporină A, anticorpi monoclonali, anticorpi antilimfocite T, anticorpi antiidiopatici, conjugate antigentoxine;
  — Imunomodulare prin: virostatice, interferon, Inosiplex, timulină, levamisol, Dapron, imunoglobuline, politransfuzii;
  — Alte metode: plasmafereză;
  — Factori stimulatori ai regenerării celulelor.
— Încercări de substituire a pancreasului;
  — Transplantul de pancreas;
  — Transplantul de celule insulare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ — Insulinoterapia

1. **Anonymus** — Subcutaneous injections and absorption of insulin, Lancet, 1980, 1, 1 005—1 006.
2. **Asplin C. H., Harton M., Goldie D. J.** — Change of insulin dosage, circulating free and bound insulin and insulin antibodies on transfering diabetics from conventional to highly purrified porcine insulin, Diabetologia, 1978, 99—105.

3. **Berger M.** și colab. — Absorption kinetics of subcutaneously injected insulin. Evidence for degradation at the site of injection, Diabetologia, 1979, **17**, 97—99.
4. **Deckert T.** — Subcutaneous degradation of insulin, Diabetologia, 1981, **21**, 161—162.
5. **Deckert T.** și colab. — 24 hour-blood glucose profiles in insulin dependent diabetics treated with intravenous insulin infusion systems, Diabetes, 1979, **28**, 640—645.
6. **Eschwege E., Job D., Guyot-Argenton C., Aubry J. P., Tchobroutski G.** — Delayed progression of diabetic rethinopathy by divided insulin administration: a further follow-up, Diabetologia, 1979, **16**, 13—15.
7. **Lambert A. E., Buysschaert M., Marchand E., Pierard M., Wojcik S., Lambotte L.** — Determination of insulin requirements in brittle diabetes by the artificial pancreas, Diabetes, 1978, **27**, 825—833.
8. **Mincu I.** — Tratat de dietetică, Ed. Medicală, București, 1974.
9. **Mincu I.** — Raport, Zilele de Diabetologie, Brașov, 1979.
10. **Mirouze J., Selam J. L., Pham T. C., Mendoza E., Orsetti A.** — Sustained insulin — induced remission of juvenile diabetics by means of an external artificial pancreas, Diabetologia, 1978, 14, 223—227.
11. **Nelson J. D., Zinmann B., Marliss E. B.** — Multiple daily s.c. insulin doses, Diabetes Care, 1980, **3**, 704—705.
12. **Peterson C. M., Jovanovic L. B., Brownley M., Jones R. L., Cerami A.** — Closing the loop: practical and theoretical, Diabetes care, 1980, **3**, 318—321.
13. **Pickup J. C., Keen H., Viberti G. C.** și colab. — Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of diabetes mellitus, Diabetes Care, 1980, **3**, 290—300.
14. **Schlicjtkrull J.** — The absorption of insulin, Acta Paed. Scand. (Suppl.), 1977, (no. 270), 97—102.
15. **Sonksen P. H., Judd S. L., Lowy C.** — Home-monitoring of blood glucose, Lancet, 1978, 1, 729—732.
16. **Tchobroutski G.** — How to achieve better diabetic control? Studies with insulin three times a day, Excerpta Medica, Amsterdam, 1974.
17. **Tchobroutski G.** — Relation of diabetic control to development of microvascular complications, Diabetologia, 1978, **15**, 143—152.

MEDICAȚIA ORALĂ

Introducerea insulinei în tratamentul diabetului zaharat (DZ) a reprezentat un succes cu totul deosebit, dar, după cum afirma Banting, „mintea omenească normal construită nu este în stare să se simtă satisfăcută. Dacă ar fi așa, progresul ar înceta". Era deci normal să se caute noi soluții, care să scutească pe diabetici (cel puțin pe unii dintre ei) de injecțiile zilnice cu insulină. Astfel, după cercetări experimentale și clinice, din 1955 arsenalul terapeutic al DZ s-a îmbogățit cu antidiabeticele orale, respectiv cu sulfamidele hipoglicemiante și biguanidele. Din terminologia folosită în literatură, vom alege pe aceea de derivați de sulfoniluree și derivați de biguanidă.

Folosirea corectă de către medici și bolnavi a numeroaselor preparate antidiabetice orale, asigură, la un număr important de diabetici, un echilibru metabolic corect, inclusiv la o parte din cei cu DZ de tip II, care înainte aveau nevoie de aproximativ 20—30 U.I. de insulină pe zi. În tabelul III C.2 este redat locul pe care îl ocupă antidiabeticele orale la Centrul de nutriție și boli metabolice Timișoara.

Tabelul III C.2.

TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU DIABET ZAHARAT

Anul	Număr cazuri	Insulină %	Sulfoniluree %	Biguanide %	Sulfoniluree+biguanide %	Regim %	Insulină+antidiabetice orale %
1956	463	52,6	7,1	—	—	40,3	—
1960	962	39,3	14,9	—	—	45,8	—
1970	2 538	13,9	24,9	13,9	—	43,6	3,7
1985	5 273	15,5	10,5	39,2	4,4	30,3	0,1

INDICAȚII GENERALE

Preparatele antidiabetice orale sînt indicate la bolnavii cu DZ tip II, la care nu se poate obține echilibrarea corectă a bolii cu ajutorul regimului alimentar și exercițiului fizic (2; 8; 9; 12). Subliniem această afirmație fiindcă de prea multe ori se indică terapie orală antidiabetică și la acei bolnavi la care respectarea alimentației corect indicată ar fi suficientă pentru un tratament corespunzător. Indicarea medicației orale în asemenea cazuri îi determină pe mulți bolnavi cu DZ să-și permită o alimentație „liberă sau mai puțin liberă“ în mod nejustificat, apreciind că își acoperă licențele de regim cu tabletele respective. De asemenea, se greșeste și atunci cînd se continuă cu tratamentul oral și nu se introduce insulina în cazurile cînd prin medicația orală nu se poate obține rezultatul dorit. Dat fiind faptul că mai există discuții asupra a ceea ce înseamnă tratamentul corect, precizăm acordul nostru cu autorii, cum sînt Lebovitz și Feingols (18), după care în DZ tratat corect, glicemia *à jeun* trebuie să fie sub 110 mg%, la o oră după ingestia de alimente sub 150 mg% și la două ore sub 130 mg%. Altfel spus, glicemia nu trebuie să depășească 150 mg% în nici un moment de-a lungul nictemerului.

În general, preparatele de sulfoniluree sînt indicate la bolnavii de DZ tip II care nu sînt obezi, iar preparatele de biguanide la bolnavii de DZ tip II cu obezitate actuală sau în antecedente. Dacă nu se poate obține echilibrul metabolic prin monoterapie, se poate asocia un preparat de sulfoniluree cu unul de biguanide, apelînd dacă este nevoie pînă la doza maximă admisă din fiecare. Dacă nici astfel nu se obține rezultatul dorit, se va introduce insulinoterapia, întrucît orice moment de dezechilibru metabolic, înseamnă o condiție favorabilă instalării complicațiilor cronice și în primul rînd a angiopatiei și neuropatiei.

Considerăm că tratamentul cu antidiabetice orale trebuie început în spital, atunci cînd se intenționează ca acestea să înlocuiască insulina, pentru a evita accidentul cel mai posibil care este coma diabetică cu cetoacidoză. Mai trebuie menționat că unii dintre diabeticii care aveau nevoie de 20—30 U.I. zilnic, nu pot fi echilibrați cu medicația antidiabetică orală, în timp ce la alții se poate obține un rezultat foarte bun.

Contraindicațiile pentru cele două grupe de antidiabetice orale fiind în general aceleași (3), sînt prezentate în comun. Acestea sînt:

— diabetul zaharat tip I,

- cetoza și cetoacidoza diabetică (de toate stadiile), coma diabetică hiperosmolară,
- intervenția chirurgicală (pre-, intra- și postoperator),
- sarcina și lehuzia,
- infecțiile,
- leziunile hepatice, renale avansate (creatinina să nu fie mai mare de 2 mg$^{0}/_{0}$), pentru biguanide în plus și insuficiența respiratorie,
- alergia la sulfamide,
- bolnavii hematologici (cu afecțiuni produse prin mecanisme de hipersensibilizare și autoimune),
- cînd nu sînt necesare.

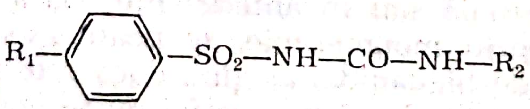
PREPARATELE DE SULFONILUREE

Janbon, în 1942, tratează febra tifoidă cu o sulfonamidă și observă apariția hipoglicemiei (15). Problema este studiată experimental la cîine de Loubatières (20) cu 2 254 RP (paraaminobenzensulfamidoizopropil), care confirmă acțiunea hipoglicemiantă a acesteia, pe care o atribuie creșterii secreției de insulină de către celulele beta. Efectul hipoglicemiant nu avea loc la cîinele cu pancreatectomie totală.

Cercetările efectuate de-a lungul anilor au îmbogățit mult numărul de sulfamide hipoglicemiante. Se cunosc în prezent aspecte importante de farmacocinetică ale antidiabeticelor orale, fără de care nu se poate vorbi de un tratament corespunzător. Din 1969, au fost introduși derivați de sulfoniluree mai eficienți, care au fost încadrați în „generația a doua“, cei mai vechi fiind încadrați în „generația întîi“.

În tabelele III C.3 și III C.4 sînt redate marea majoritate a preparatelor cunoscute în prezent, specificîndu-se denumirea comună internațională (DCI), numele depus, cantitatea de medicament pe comprimat (de obicei), doza medie pentru 24 de ore, timpul de înjumătățire (T 1/2), doza maximă pentru 24 ore. Cunoașterea amănunțită a fiecărui preparat care urmează să fie indicat este obligatorie pentru medic.

Sulfamidele hipoglicemiante sînt în general preparate de sulfoniluree cu următoarea structură:



În continuare, vom face cîteva referiri la cele mai folosite preparate de sulfoniluree.

Tolbutamidul este prezentat sub formă de comprimate de 0,5 g sau de 1 g (Rastinon, Artosin). Se începe, de obicei, cu o doză de 1 g pe zi (0,5 g dimineața și 0,5 g seara, înainte de masă) și se stabilește doza de întreținere, care, în general, este de 1,5—2 g/24 ore. Doza maximă zilnică ce poate fi folosită este de 3 g. Efectul începe la 30 minute de la administrare, este maxim după 3—4 ore, iar durata sa de acțiune este de 6—8 ore. Se metabolizează rapid în ficat în derivați total inactivi (20) și este eliminat în întregime prin urină.

Pentru a i se aprecia eficacitatea, se indică efectuarea testului oral cu tolbutamid (4).

Tabelul III C.3.

Sulfamide antidiabetice (generația I)

Denumirea comună internațională (DCI)	Nume depus	Cantitatea de medicament pe comprimat (de obicei)	Timpul de înjumătățire T 1/2 (ore)	Doza de întreținere pentru 24 ore	Doza maximă pentru 24 ore	Durata de acțiune (ore)
Glibutamid	Alentin, Antisucrin, Bucarban, Bucrol, Carbutamid, Catanil, Glucidoral, Glucofren, Hipoglucamid, Inbuton, Invenol, Midosal, Nadisan, Orabetic, Oranil, Retarden	0,500 g	4—5	0,5—1,5 g	3 g	6—12
Tolbutamid	Arcosal, Artosin, Butamid, Diabetol, Dirastan, Dolipol, Diabuton, Ipoglucon, Neobelin, Orabet, Oterben, Orinase, Oralin, Rastinon, Tolbutamid, Tolubetin, Toluvan, Tolnin, Tolbuton, Tolbet, Toluina, Tolumid, Tolgibutamid	0,500—1 g	4—5	0,5—2 g	3 g	6—12
Clorpropamid	Catanil, Chloronase, Clorodiabet, Clorpropamid, Diabinese, Diabetabs, Diabetoral, Diabenal, Meldian, Mellinese, Oradian	0,125—0,250 g	3—6	0,125—0,500 g	0,5 g	60
Gliciclamid	Cicloral, Diaborale, Diaboral, Glyclamid	0,250—0,500 g		0,25—1,5 g		
Acetohexamid	Dymelor	0,250—0,500 g	6—8	0,25—1,5 g	1,5 g	12—18
Metahexamid	Isodian	0,050 g	2—7	0,050—0,150 g		
Glicodiazin	Diabewas, Glimidin, Gondafon, Glyconormol, Licanol, Redul	0,500 g		0,5—2 g		
Tolazamid	Norglycin, Tolinase, Tolanase, Tolisan	0,100 g 0,250 g 0,500 g	7	0,05—0,5 g	1 g	12—14

Tabelul III C.4.

Sulfamide antidiabetice (generația a II-a)

Denumirea comună internațională (DCI)	Nume depus	Cantitatea de medicament pe comprimat (de obicei)	Timpul de înjumătățire T 1/2 (ore)	Doza de întreținere pentru 24 ore	Doza maximă pentru 24 ore	Durata de acțiune (ore)
Glibenclamid	Benglamid, Daonil, Diabeta, Euglucon, Euglucan, Euclamid, Hemi-Daonil, Gilemal, Gelyluson, Maninil, Micronase, Miglucan, Semi-Daonil, Semi-Euglucon, Miglucon, Glibenclamid, Glicolande, Glukoreduct, Glyben-Puren, Glyburid, Glibenclamido-ratiopharm	2,5—3,75—5 mg	5	2,5—15 mg	20 mg	peste 24
Gliclazid	Adianor, Diamicron, Diabeton, Glimicron, Predian	80 mg	10—12	80—240 mg	240 mg	
Glipizid	Glibenase, Minidiab	5 mg	2,5—3,2	2,5—30 mg	40 mg	pînă la 24
Glibornurid	Glutril, Gluborid	25 mg	8	12,5—75 mg	100 mg	pînă la 24
Glisopexid	Pro Diaban	4 mg		2—16 mg		
Gliquidon	Glurenorm (ARDF 26)	15—30 mg		30—180 mg	180 mg	

Se determină glicemia *à jeun* și se administrează oral 3 g de tolbutamid, apoi se determină glicemia la patru ore; dacă aceasta este mai mică de 120 mg%, se consideră testul pozitiv. Concordanța între acest rezultat și răspunsul la tratament este în jur de 85—90% (1; 4). Testul oral cu tolbutamid negativ, pe lîngă semnificația care o are pentru medic, convinge și pe bolnav asupra ineficacității unui asemenea tratament, care bineînțeles că ar fi preferat de către acesta injecțiilor cu insulină. O glicemie la 4 ore după administrarea de tolbutamid între 120—150 mg% poate fi considerată ca un răspuns bun, dacă glicemia *à jeun* a fost în jur de 250 mg%. De altfel, testul oral pentru a aprecia eventuala eficacitate a unei sulfamide hipoglicemiante, se poate face cu oricare din ele, numai că trebuie acordată atenție dozei de încărcare pentru ca aceasta să fie eficientă, dar în nici un caz să nu ducă la hipoglicemie gravă, așa cum ar fi posibil mai ales cu sulfamidele hipoglicemiante din generația a II-a.

Clorpropamidul este prezentat sub formă de comprimate de 0,125 g sau 0,250 g. Este considerat de cinci ori mai activ decît tolbutamidul. Se va administra cu atenţie, mai ales la vîrstnici, pentru a evita hipoglicemia. Dat fiind timpul lung de înjumătăţire se administrează într-o singură doză zilnică. Se resoarbe rapid la nivelul tubului digestiv; se metabolizează în ficat şi se excretă în proporţie de 80—90% prin urină.

Clorpropamidul este singura sulfamidă hipoglicemiantă cu acţiune în metabolismul apei, avînd rol antidiuretic (se foloseşte şi în diabetul insipid), prin potenţarea acţiunii hormonului antidiuretic (17; 32). În doze mai ales mari poate determina icter colestatic, iar dacă se consumă concomitent alcool, poate să apară efect antabuz *(flushing syndrome)*, la subiecţii predispuşi genetic (16).

Glibenclamidul este preparatul de sulfoniluree din generaţia a II-a cel mai frecvent folosit. Este prezentat sub formă de comprimate de 1,25 mg, 2,5 mg, 3,5 mg, 3,75 mg şi 5 mg şi se consideră că este de 50—100 ori mai activ decît preparatele din prima generaţie. Are un timp de înjumătăţire care justifică administrarea, dacă este necesar, în trei prize zilnice. Se recomandă a se lua înainte de masa respectivă, avînd astfel o eficienţă mai mare. Se absoarbe bine la nivelul tubului digestiv şi este bine suportat. Se metabolizează în ficat, jumătate se elimină prin urină şi jumătate prin bilă. Tratamentul se începe obligatoriu cu doze mici (2,5 mg), dată fiind acţiunea sa puternică, fiind descrise cazuri de hipoglicemie mortală. Dacă la 2,5 mg apar semne de hipoglicemie înseamnă că glibenclamidul nu este necesar şi regimul alimentar este suficient. Doza maximă de întreţinere este de 20 mg în 24 ore (două comprimate dimineaţa, un comprimat la amiază şi un comprimat seara), dar de cele mai multe ori este suficientă o doză de 10—15 mg pentru 24 de ore.

Gliclazidul este o sulfoniluree din generaţia a II-a, care se prezintă sub forma de comprimate de 80 mg. Doza zilnică obişnuită este între 80—240 mg. În literatură, se insistă foarte mult şi asupra unui efect favorabil asupra evoluţiei retinopatiei diabetice.

Glipizidul este de asemenea o sulfoniluree din generaţia a II-a, care se prezintă sub formă de comprimate de 5 mg. Este rapid şi complet absorbit, cu acţiune hipoglicemiantă rapidă (22). Este metabolizat în ficat în metaboliţi inactivi, care 88% sînt eliminaţi prin urină şi 5—10% prin fecale (17). Riscul hipoglicemiei tardive este mai mic faţă de glibenclamid. Se poate indica şi într-o singură doză zilnică, avînd acţiune pînă la 24 de ore, dar dacă este necesar se poate administra pînă la de trei ori pe zi cîte 10 mg.

Mecanismul de acţiune al preparatelor de sulfoniluree nu este cunoscut încă în mod foarte exact. Se consideră că au o activitate pancreatică şi una extrapancreatică. După Loubatières, la nivelul pancreasului aceste preparate ar determina creşterea secreţiei de insulină de către celulele beta (acţiune beta-citotropă) (21; 22; 24). Creşterea secreţiei de insulină s-ar face atît în tratamentul de scurtă durată, cît şi în cel de lungă durată (15; 23). Sulfonilureele restabilesc faza precoce de punere în libertate a insulinei, care încă este refractară la stimularea acută cu glucoză. Berger şi Standl (6) afirmă că efectul beta-citotrop are trei componente:

1. Stimularea insulinei acumulate, aceasta mai ales în experimentul acut și la administrarea intravenoasă.

2. Scăderea pragului de excitare al secreției de insulină determinată de glucoză.

3. Creșterea secreției de insulină indusă de glucoză.

Ultimele două efecte predomină la administrarea de durată. Acțiunea beta-citotropă nu a fost încă confirmată la om (27). La animalele de experiență cu pancreatectomie sau cu DZ aloxanic sau indus de streptozotocină, cît și în DZ tip I, nu au nici un efect. În plus, acestea potențează insulinosecreția indusă de glucoză, ca și de acizii aminați aduși prin alimentație (27).

Acțiunea extrapancreatică este complexă; în primul rînd se susține că derivații de sulfoniluree determină creșterea numărului de receptori membranari pentru insulină (6; 30) la nivelul celulelor musculare, adipoase și hepatice, permițînd astfel utilizarea glucozei. Unele lucrări recente fac referiri asupra acțiunii acestor medicamente la nivel postreceptor. Fie că acționează la nivel de receptori sau postreceptori (17; 18), ele determină o influență favorabilă împotriva a ceea ce se numește insulinorezistență. Se susține în plus că preparatele de sulfoniluree inhibă secreția de glucagon, stimulează secreția de somatostatină (22), scad neoglucogeneza și glicogenoliza hepatică.

S-a afirmat că în afara unei rezistențe primare față de sulfoniluree, s-ar instala și o rezistență secundară. Această problemă trebuie privită cu rezervă. Trebuie să se precizeze dacă lipsa de răspuns în timp la derivații de sulfoniluree se datorează ineficienței medicamentului sau indisciplinei bolnavului respectiv prin nerespectarea regimului alimentar sau din cauza unei infecții sau a altor factori ce pot interveni în dezechilibrul bolii. În orice caz, în situația unui diabetic care în timpul tratamentului cu sulfoniluree a devenit obez, nu se poate vorbi decît de faptul că de lipsa de răspuns la tratamentul medicamentos nu este vinovat medicamentul, ci, desigur, bolnavul.

Posologia sulfamidelor antidiabetice este individuală și deosebită la cele din generația I față de cele din generația a II-a, în raport cu timpul lor de înjumătățire. Dacă în cazul tolbutamidului se poate începe cu 1—2 g/24 ore, în cazul celor din generația a II-a doza inițială va fi mică și se va crește progresiv pentru a evita hipoglicemia. Dacă ne-am referi la clorpropamid, care are un timp de înjumătățire lung, se administrează într-o singură doză dimineața. Fiecare din preparatele de sulfoniluree are o doză maximă care poate fi folosită, depășirea ei considerîndu-se că nu ar aduce nici un rezultat suplimentar. Dacă nici doza maximă (inclusiv în asociere cu un preparat biguanidic) nu asigură un tratament eficient, se va introduce insulina. În ceea ce privește momentul în care este bine să se administreze derivații de sulfoniluree, se recomandă ca ele să fie luate înainte de mese (în caz de doză unică, înainte de micul dejun) (5).

Efectele secundare ale derivaților de sulfoniluree sînt dominate de hipoglicemie, care apare, în general, în aceleași circumstanțe ca și după tratamentul de insulină. Hipoglicemia este mult mai des întîlnită după preparatele de sulfoniluree din generația a II-a, de aceea se insistă să se respecte cu strictețe posologia, care este individuală de la un diabetic la altul. În general, este mai corect ca la vîrstnici, după 65 de ani, să se evite preparate de sulfoniluree din generația a II-a, dată fiind gravitatea hipoglicemiei la aceștia, cunoscîndu-se sensibilitatea sistemului nervos central la hipoglicemie (de fapt la hipoxia indusă de aceasta).

Pfeiffer (24) arată că între 1969—1974 s-au descris în R. F. Germania 293 de hipoglicemii după glibenclamid, dintre care 56 de cazuri au fost fatale, avînd importanță vîrsta și nefropatia.

Hipoglicemia după sulfoniluree are o serie de particularități clinice: predomină semnele neurologice, lipsește transpirația și cedează mai greu la administrarea de glucoză hipertonă (33%) intravenos. Hipoglicemia poate fi precipitată de consumul de alcool.

Celelalte efecte secundare sînt:

— tulburări cutanate: urticarie, prurit, excepțional dermatita exfoliativă — sindrom Lyell (27), roșeață a feții după clorpropamid și consum de alcool observate și de noi în trei cazuri (3);

— tulburări digestive rare (inapetență, greață, vărsături, meteorism, uneori diaree); după clorpropamid colestază fără sau cu icter tegumentar evident, în care caz se oprește tratamentul;

— hematologice; leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie, pancitopenie, anemie hemolitică de origine imunologică sau prin deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază; acestea obligă la oprirea tratamentului;

— febră medicamentoasă — foarte rar.

Preparatele de sulfoniluree trec bariera placentară și pot provoca hipoglicemie neonatală, dar ele sînt de fapt contraindicate în sarcină. Efectele secundare impun ca înainte de începerea tratamentului să se efectueze hemograma completă, să se studieze funcția hepatică și renală. În caz de hipoalbuminemie, dozele de sulfoniluree trebuie reduse.

Studiul întreprins de UGDP (University Group Diabetes Program) în S.U.A., în 12 universități, la 1 027 bolnavi, din care rezultă că atît derivații de sulfoniluree, cît și cei de biguanide cresc mortalitatea diabeticilor prin complicații cardiovasculare a creat derută atît între diabetologi, cît și printre bolnavi. Numeroase studii ulterioare (6; 21), inclusiv ale noastre, au infirmat concluziile respective, eronate mai ales datorită metodologiei inadecvate.

Efectele secundare ale oricărui medicament, inclusiv ale antidiabeticelor orale, sînt mult mai mici dacă medicul le indică în mod corect și obține colaborarea diabeticului, care trebuie să posede cunoștințe clare despre boala sa. Acest deziderat se realizează printr-o continuă activitate de educație sanitară.

Interferențele medicamentoase ale derivaților de sulfoniluree trebuie cunoscute, cu toate că ele sînt relativ reduse și reversibile. Acestea se manifestă uneori prin accentuarea acțiunii hipoglicemiante, alteori prin contracararea acesteia. Dintre medicamentele care le potențează acțiunea amintim: o altă sulfamidă antidiabetică (nu se vor asocia niciodată două preparate de sulfoniluree), sulfamidele antibacteriene, salicilații, fenilbutazona, cloramfenicolul, tetraciclina, doxiciclina, cumarinicile, ciclofosfamida, IMAO, beta-blocantele, probenecidul, allopurinolul, clofibratul, alcoolul.

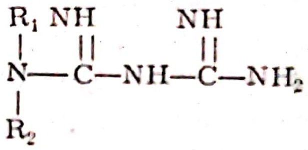
Antagonizează efectul hipoglicemiant al derivaților de sulfoniluree: barbituricele, clorpromazina, corticosteroizii, diureticele tiazidice, glucagonul, izoniazida, estrogenii, fenitoina, extrasele de tiroidă, nicotinații, simpatomimeticele.

S-a discutat de mai multe ori dacă este justificată asocierea sulfamidelor antidiabetice cu insulină. Dacă răspunsul este negativ pentru DZ tip I (25), în DZ tip II, Castillo și colab. (7), administrînd insulină și glipizid (3×10 mg pe zi), au constatat o scădere a dozei de insulină necesară, prin îmbunătățirea secreției de insulină endogenă. Această problemă, ca și multe altele, rămîne deschisă, fiindcă sînt mulți cercetători printre care Jackson și Bressler (15) care consideră nejustificată o asemenea asociere.

BIGUANIDELE

Wetanabe, în 1918, observă că guanidina scade glicemia. După 1925, se introduce în tratamentul DZ Sintalina, la care se renunță în 1927 din cauza toxicității hepatice.

Din 1956, terapeutica DZ, în primul rînd DZ tip II cu obezitate, beneficiază de aportul derivaților de biguanidă: feniletilbiguanidă (fenformin), dimetilbiguanida (metformin) și butilbiguanida (biformin) (tabelul III C.5).



$$\begin{array}{l} R_1\ \ NH \qquad\ \ NH \\ |\qquad \| \qquad\qquad \| \\ N—C—NH—C—NH_2 \\ | \\ R_2 \end{array}$$

Tabelul III C.5

Antidiabeticele orale din grupa derivaților de biguanide

Grupa de biguanide	(DCI)	Numele depus	Cantitatea de medicament pe comprimat	Timpul de înjumătățire T 1/2 (ore)	Doza maximă pentru 24 ore	Doza de întreținere pentru 24 ore
Diametilbiguanida	Metformin	Meguan, Diabex, Glucophage (LA 6023), Glucinan	0,5—0,250 g 0,850 g 0,205 g	1,6 2—3 2—3	3 g 0,5—3 g	1—1,5 g 0,5—3 g 0,205—0,615
Dimetilbiguanida retard		Glucophage-retard (LA 6024)	0,850 g	2—3	0,850—2,550	0,850—2,550 g
Dimetilbiguanida embonat		Stagid	0,280 g	2—3	3 g	0,280—0,840
Butilbiguanida	Buformin	Silubin, Buformin, Gliporal, Adebit	50 mg		200 mg	100—200 mg
Butilbiguanida retard		Silubin retard Buformin retard	100 mg		400 mg	

Fenforminul a fost scos din arsenalul terapeutic al DZ pentru că a indus acidoze lactice, dintre care multe cu sfîrșit letal. Este greu, după opinia noastră, să se aprecieze retrospectiv dacă acele acidoze lactice erau datorate fenforminului sau faptului că a fost administrat și cînd era contraindicat. Noi am folosit fenformin mulți ani și la mulți bolnavi și nu am observat nici o acidoză lactică.

În tabelul III C.5 figurează majoritatea preparatelor de biguanidă folosite în prezent, cu unele din proprietățile acestora, cantitatea de medicament pe comprimat, doza de întreținere pe 24 ore.

Prezentăm cîteva caracteristici ale metforminului și buforminului.

Metforminul se prezintă sub formă de comprimate de 0,5 g (Meguan și Glucophage), de 0,850 g (Glucophage retard) sau de 0,280 g (Stagid).

Acțiunea de scădere a glicemiei începe la 2—3 ore și durează 8—10 ore. Nu este metabolizat la nivelul ficatului (14; 28). Se elimină predominant pe cale renală (23) și cînd funcția renală este normală, nu se acumulează. Ceea ce se găsește în fecale este fracția neabsorbită. Tratamentul se începe cu doze progresive, de obicei un gram/zi și se stabilește doza de întreținere, care în cazul Meguanului nu va fi mai mare de 3×2 comprimate pe zi, luate imediat după masă.

După Melander și colab. (22), metforminul are un timp de înjumătățire de 12—14 ore, ceea ce ar justifica administrarea numai a două prize zilnice.

Dacă se indică un preparat cu acțiune retard, se va administra de două ori pe zi (dimineața și seara).

Buforminul se prezintă sub formă de drageuri de 50 mg; preparatele retard au 100 mg. Se resoarbe rapid și aproape complet. Se elimină prin urină nemetabolizat în proporție de 80—90% din cantitatea administrată.

Tratamentul se începe cu doze progresive de 50—100 mg, pînă se stabilește prin tatonare doza de întreținere, care pentru Buformin nu va fi mai mare de 400 mg pentru 24 ore, preparatul cel mai folosit la noi în prezent fiind Buformin retard. Dacă sînt necesare 400 mg pe zi, se administrează 200 mg dimineața și 200 mg seara. Este bine suportat din punct de vedere digestiv și nu produce acidoză lactică dacă atît indicația, cît și modul de administrare sînt corecte.

Mecanismul de acțiune al biguanidelor este diferit de cel al sulfamidelor antidiabetice în ceea ce privește secreția de insulină, respectiv biguanidele nu cresc secreția acesteia de către celulele beta (23). Biguanidele nu determină hipoglicemie nici la omul normal nici la diabetic (11), de aceea sînt numite medicamente antidiabetice și nu hipoglicemiante. Totuși, în mod excepțional, s-au descris hipoglicemii după biguanide, ceea ce va trebui confirmat ulterior. Biguanidele favorizează acțiunea insulinei endogene sau exogene și acest ultim aspect justifică asocierea, atunci cînd este necesar, insulinei cu biguanidele. Această asociere nu este justificată în DZ al copilului. Faptul că biguanidele favorizează acțiunea insulinei endogene justifică asocierea lor cu derivații de sulfoniluree. Se susține, de asemenea, că favorizează legarea insulinei de receptorii membranari atît *in vitro* cît și *in vivo* (13), mărind astfel creșterea captării glucozei de către celulă (13), utilizarea acesteia și scăderea glicemiei. S-a mai susținut că biguanidele întîrzie resorbția glucozei și poate a acizilor aminaţi la nivelul intestinului subţire şi inhibă gluconeogeneza hepatică prin inhibiţia fosforilării oxidative în ficat. S-a susţinut, de asemenea, că ele determină o inhibiţie a activităţii glucozo-6-fosfatazei şi împiedică astfel eliberarea glucozei de către ficat.

Pe lîngă acţiunile care privesc direct DZ, biguanidele au şi o acţiune anorexigenă, acţiune antilipidogenă, prin blocarea sintezei de trigliceride, invers faţă de aceea a insulinei şi derivaţilor de sulfoniluree. Ele favorizează fibrinoliza, scad adezivitatea placentară.

Indicaţia biguanidelor este reprezentată de DZ tip II cu obezitate, în care regimul alimentar singur nu este capabil să asigure echilibrul metabolic. Pentru faptul că aproximativ 80% din diabetici sînt obezi sau foşti obezi, majoritatea bolnavilor de DZ care au nevoie de tratament oral primesc preparate de biguanide; aşa cum rezultă şi din tabelul III C.2, 39,2% din bolnavii supravegheaţi de noi primesc în prezent biguanide şi numai 10,5% derivaţi de sulfoniluree. Biguanidele se pot asocia cu derivaţi de sulfoniluree, cînd în mod separat unul sau altul din preparatele respective nu asigură un tratament eficient. Asocierea celor două feluri de antidiabetice orale permite ca doza de biguanide să fie mai mică şi să fie astfel evitate efectele secunde (26); în asocieri, se indică utilizarea celor mai eficiente preparate din cele două grupe de antidiabetice orale. Biguanidele se pot asocia în cazuri selective şi cu insulină, putîndu-se obţine rezultate bune, dar această situaţie este necesară relativ rar, şi nu este bine ca tratamentul DZ să fie complicat în mod inutil. Este de preferat cel mai simplu tratament, dar bineînţeles cel mai eficient. Este întrutotul adecvată afirmaţia lui Krall: „Biguanidele reprezintă un antidiabetic oral eficace în mîinile unui medic care ştie să aleagă bolnavii potriviţi pentru un asemenea tratament“.

Posologia preparatelor de biguanidă este de asemenea individuală, în raport cu gradul de dezechilibru metabolic şi cu preparatul folosit. Fie că se foloseşte metforminul sau buforminul, se va începe cu doze mici, respectiv 0,5—1 g de metformin sau 100—200 mg de buformin. Prin tatonare se va stabili doza de întreţinere.

Trebuie subliniat că introducerea la un moment dat, mai ales la depistarea DZ, a unui tratament antidiabetic oral, nu înseamnă în mod obligatoriu că acesta trebuie folosit toată viaţa, aşa cum este cazul insulinei în DZ tip I. După o perioadă de tratament oral, de multe ori este posibil să se obţină un echilibru metabolic perfect numai cu ajutorul regimului alimentar, îndeosebi în DZ tip II cu obezitate, unde apropierea de greutatea ideală este însoţită aproape totdeauna de o ameliorare importantă a DZ.

Principalele stări care contraindică sau restrîng administrarea biguanidelor sînt: alterarea severă a funcţiilor hepatice sau renale, coma şi precoma diabetică, tendinţa la cetoză, graviditatea, abuzul de alcool, vîrsta înaintată, pancreatita, curele de slăbire.

Efectele secundare ale biguanidelor sînt reprezentate de tulburările digestive (inapetenţă, gust metalic, uscăciunea mucoasei bucale, epigastralgii, balonări, greaţă, vărsături, diaree, mai rar constipaţie), care pot fi de obicei evitate dacă medicamentul se administrează după mesele respective. Ele pot dispărea după cîteva zile sau la scăderea dozelor deci nu se va renunţa imediat la administrarea lor, în afara situaţiilor cînd tulburările digestive sînt foarte accentuate (de exemplu 6—10 scaune diareice pe zi). Nu se va începe niciodată tratamentul cu doze maxime, pentru a evita tulburările digestive. De cele mai multe ori, buforminul este mai bine tolerat digestiv decît metforminul.

În tratamentul de lungă durată cu biguanide, s-a descris o tulburare în absorbția vitaminei B_{12} și a folaților, fără traducere hematologică (28). Hipoglicemia după biguanide a fost descrisă în mod cu totul excepțional, cum a fost la un subiect care a ingerat în scop de suicid 1 500 mg fenformin (doza zilnică fiind de 100—150 mg). La cei peste 2 000 de diabetici din evidența noastră care primesc Meguan sau Buformin, nu am observat nici un caz de hipoglicemie.

Unul dintre efectele secundare, foarte grav, este reprezentat de acidoza lactică, aceasta fiind total evitabilă dacă se respectă indicațiile și contraindicațiile. Metforminul și Buforminul pe care le folosim de zeci de ani nu au antrenat apariția acidozei lactice la peste două mii de diabetici tratați de noi cu aceste preparate. Acidoza lactică poate apărea cînd se dau doze foarte mari, cînd coexistă anoxie tisulară și prin blocarea lanțurilor respiratorii se produce o eliberare masivă de lactați (10). Apariția acidozei lactice se manifestă prin scăderea bicarbonaților sub 10 mEq/l, a pH-ului sanguin sub 7, 10, o gaură anionică mai mare de 16 mEq/l, creșterea acidului lactic peste 7 mEq/l; acidul piruvic crește moderat, astfel că raportul lactat/piruvat este mai mare de 10, dar poate ajunge la 40 și mai mult (10).

Efectele secundare ale biguanidelor pot fi evitate prin doze rezonabile de medicament și întreruperea administrării în caz de infecții, boli hepatice, insuficiență renală sau respiratorie, sarcină sau intervenții chirurgicale (26). În ceea ce privește insuficiența renală, s-a luat drept criteriu creatinina care nu trebuie să fie mai mare de 2 mg%. În asemenea situații, dacă este necesar, se va administra insulină.

Interferențele medicamentoase ale biguanidelor se manifestă mai mult în sensul unei reduceri a scăderii glicemiei, în cazul asocierii cu: clorpromazină, corticosteroizi, nicotinați, saluretice, hormoni tiroidieni, simpatomimetice. Asocierea cu estrogeni modifică toleranța la hidrocarbonate Biguanidele scad toleranța la alcool.

Există preparate antidiabetice în care se asociază un derivat de sulfoniluree și o biguanidă așa cum sînt Glucosulfa (400 mg metformin și 125 mg tolbutamid), Diabiphage (125 mg clorpropamid și 250 mg metformin retard), Diabiformin (125 mg clorpropamid și 500 mg metformin). În ceea ce ne privește sîntem de acord cu Tchobroutsky și Guy Grand (29) de a prescrie separat sulfamidele antidiabetice și biguanidele, mai ales că în această situație este de preferat de a administra preparatul de sulfoniluree înainte de mese, iar cel de biguanidă după mese.

BIBLIOGRAFIE — Medicația orală

1. **Băcanu S. Gh., Savin Maria, Musteţiu Hortensia, Memet Aişe** — Criterii de tratament cu sulfamide hipoglicemiante în diabetul zaharat, *Med. internă* (Buc.), 1963, *XV*, 8, 957—962.
2. **Băcanu S. Gh., Anghelescu Lucia, Ţurcanu Valentina** — Dimetilbiguanida (Meguan) în terapeutica diabetului zaharat, *Med. internă* (Buc.), 1968, *XX*, 11. 1338—1342.

3. **Băcanu S. Gh., Anghelescu Lucia, Şerban V.** — Medicaţia metabolică, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978.
4. **Băcanu S. Gh.** — Diabetul zaharat, în: Clinica Medicală, C. I. Negoiţă, R. Vlaicu, D. Dumitraşcu (sub red.), Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1983.
5. **Beck-Nielsen H., Hjolhund E., Pedersen O.** şi colab. — Sulfonylureas improve insulin binding and insulin action in non-insulin dependent diabetes mellitus, *Diabetes care*, 1984, 7/suppl. 1, 100—105.
6. **Berger M., Standl E.** — Sulfonilharnstoffe in der Diabetes-therapie 1981, *Dtsch. med. Wschr.* 1981, 106, 44.
7. **Castillo M, Scheen J. A., Luyckx S. A., Lefebvre J. C.** — Interest of a combined insulin+glipizide treatment in insulin requiring type 2 — diabetics, *Diabetes Res. Clin. Prat.* 1985, Suppl. 1, Madrid.
8. **Dumitrescu C., Teodorescu Ligia** — Consideraţii asupra tratamentului oral în diabetul zaharat, *Med. internă* (Buc.), 1977, *29*, 5, 459—467.
9. **Hazard J.** — Du bon usage des biguanides, *Nouv. Presse Méd.*, 1978, 7, 16, 1555—1556.
10. **Hazard J.** — Quelle est la place des biguanides dans le traitement du diabète sucré, *Sem. Hôp.*, 1978, *54*, 4, 220—223.
11. **Hodara D., Roux E.** — Origine du diabète — DNID, *J. Mèd. France*, 1982, 89, 24, 2899.
12. **Holbrooke S., Seltzer M.** — Efficacy and safety of oral hypoglycemic agents, *Ann. Rev. Med.*, 1980, 31, 261—272.
13. **Holle A.** şi colab. — Biguanide treatment increases the number of insulin — receptor sites on human erythrocytes, *New Engl. J. Med.*, 1981, *305*, 10, 563—566.
14. **Isnard F.** şi colab. — Pharmacocinetique de la metformine, Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 1980.
15. **Jackson E. J., Bressler R.** — Oral hypoglycemics and drugs interactions with them and insulin diabetes mellitus and obesity, Brodoff B. N., Bleicher S. J., Williams & Wilkins, S.U.A., 1982.
16. **Karam J. M.** — Diabetes mellitus, hypoglycemic and lipoprotein disorders, în: Current medical diagnosis and treatment, 1982, Kroup N. A., Chatton M. J., (sub red.), Lange Medical Publications S.U.A., 1982.
17. **Kolterman G. O., Oletsky M. J.** — The impact of sulfonylurea treatment upon the mechanisms responsible for the insulin resistance in type II diabetes, *Diabetes Care*, 1984, 7/Suppl., 1, 81—88.
18. **Lebovitz H. E., Feingols M. N.** — The oral hypoglycemic agents, în: Diabetes mellitus, Theory and Practice, third edition, Ellenberg M., Rifkin H. (sub red.), Medical Examination Publishing, S.U.A., 1983.
19. **Lebovitz H. E.** — Cellular loci of sulfonylurea actions, *Diabetes Care*, 1984, 7, Suppl. 1, 67—71.
20. **Loubatieres A.** — L'utilisation de certaines substances sulfonamidées dans le traitement du diabète sucré experimental, *Presse méd.*, 1955, *63*, 82, 1701.
21. **Magyar I.** — Oral antidiabetics, *Diabetologica Croatica*, 1982, XI, 1, 65—79.
22. **Melander A., Wahlin-Boll Elisabeth** — Clinical pharmacology of oral antidiabetics agents, *Acta endocrinologica*, 1984, *105*, Suppl., 262, 109—123.
23. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, Bucureşti, 1977.
24. **Pfeiffer F. E.** — Are the second generation and hypoglicemic agents really different? *Acta Diabet. Lat.*, 1984, *21*, 1, 1—32.
25. **Pfeifer A. N., Halter B. J.** şi colab. — Acute and chronic effects of sulfonylurea drugs on pancreatic islet function in men, *Diabetes Care*, 1984, 7/Suppl. 1, 25—34.
26. **Piguet Véronique** — Savoir prescrire et surveiller les antidiabétiques oraux, *Rev. Méd. Thérap.*, 1981, *22*, 19, 1137—1144.
27. **Ratzmann P. K.** şi colab. — Tolbutamide does not alter insulin requirement in type 1 (insulin — dependent diabetes), *Diabetologia*, 1984, *27*, 1, 8—12.
28. **Stowers J. N.** — Long term therapy with biguanides, *Roy Soc. Med.*, Series nr. 48/1980.
29. **Tchobroutsky G., Guy-Grand B.** — Nutrition, métabolismes et diététique, Ed. Flammarion, Paris, 1979.
30. **Tillement P. J.** şi colab. — Metformine, *Rev. Méd.*, 1979, 44—45, 2389—2392.

31. **Vigneri R., Gallo D., Pezzino V.** — Metformin and insulin receptors, *Diabetes Care*, 1984, 7/suppl. 1, 113—117.
32. **Whicthouse F. W., Kahkoner D. N.** — Oral hypoglycemic agents, în: Diabetes mellitus, Rifkin H., Raskin Ph. (sub. red.), ADA, New York, 1981.

EXERCIȚIUL FIZIC

Exercițiul fizic face parte integrantă din terapeutica diabetului zaharat din următoarele motive:

— Travaliul muscular are o influență deosebită asupra capacității de muncă și stării generale a bolnavului datorită îmbunătățirii respirației, funcției cardiovasculare și întregului metabolism.

— Pacientul care muncește fizic nu este de cele mai multe ori supraponderal, și are un metabolism mai intens al glucidelor.

— Travaliul muscular scade glicemia la diabetici.

Redăm mai jos, după Richter, explicația fiziologică a efectului efortului fizic la omul normal și diabetic.

Exercițiul fizic la subiectul normal aduce o serie de modificări fiziologice.

Metabolismul muscular. După un post nocturn, combustibilul major al mușchiului în repaus este reprezentat de FFA (acizi grași liberi) derivați din trigliceride. Folosirea glucozei crește în timpul efortului.

Transportul glucozei în celula musculară și epuizarea glicogenului în efort sînt crescute, ca și fluxul glucozei în calea glicolitică, conversia piruvatului în acetil-CoA și oxidarea acetil-CoA în ciclul Krebs. Enzimele cheie a căror activitate este crescută sînt: glicogenofosforilaza, fosfofructokinaza, piruvatdehidrogenaza. Cauza stimulării transportului glucozei în celula musculară nu este cunoscută. În mușchiul în repaus, transportul glucozei este modulat de insulină. Berger, Vranič au demonstrat că proprietatea efortului de a stimula transportul glucozei este de asemenea insulinodependentă și este adusă la normal prin administrarea de insulină. O explicație ar fi că insulina favorizează transportul glucozei prin membrana celulară musculară în timpul contracției. Altă explicație este că efortul favorizează legarea insulinei la receptori pe membrana celulei musculare. În orice caz, insulina este modulatorul transportului glucozei în timpul efortului, iar efortul crește efectul acesteia. S-a observat că exercițiul fizic crește legarea insulinei la monocitele circulante și la hematii. O altă explicație ar fi că insulina este implicată în eliberarea așa-numitului „muscle activity factor". Acesta ar fi un peptid cu proprietăți „insulin-like", care ar fi eliberat de mușchi în timpul contracției. Acest factor ar putea fi bradikinina.

În timpul efortului fizic, crește consumul de FFA de către mușchi, odată cu folosirea glucozei. Importanța FFA drept combustibil crește cu durata efortului și scade pe măsură ce efortul crește în intensitate. În timpul unui exercițiu prelungit de intensitate mică (de ex. la 40% din capacitatea aerobiotică maximală), oxidarea FFA ajunge la aproximativ 60% din consumul muscular de oxigen. Preluarea FFA nu este insulinodependentă și la un efort dat este proporțională cu concentrația FFA din plasmă. La diabeticii prost echilibrați, cu nivel crescut de FFA, preluarea și oxidarea FFA în timpul efortului sînt crescute față de cea a glucozei. Concentrația crescută de FFA în plasmă poate de asemenea să scadă epuizarea glicogenului muscular în timpul exercițiului. Winder la animal și Costill la om au arătat că o creștere a FFA circulanți datorită unui prînz gras și heparinei scade semnificativ epuizarea glicogenului în mușchiul în efort. Mecanismul în aceste fenomene pare a fi similar cu cel descris pe cord de Randle și se referă la „glucose fatty acid cycle".

Glucoza și FFA sînt combustibili primari. Mușchiul utilizează de asemenea glicogen și trigliceride drept combustibil pe calea glicolitică și ciclul acidului citric. Combustia proteinelor în timpul efortului este nesemnificativă, dacă exercițiul nu este excesiv de intens și de prelungit.

În timpul unui efort prelungit, este utilizat inițial combustibilul intramuscular; ulterior se trece de la glucide la lipide, acestea din urmă fiind mai abundente. Totuși o substituire totală a lipidelor de către glucide nu are loc.

Metabolismul hepatic. Pentru menținerea normoglicemiei în timpul efortului, creșterea utilizării glucozei de către mușchi trebuie balansată de către o creștere a eliberării hepatice de glucoză (fig. III C.1). La început, glucoza crește prin glicogenoliză, dar pe măsura prelungirii efortului intervine gluconeogeneza. Ficatul normal conține între 50—100 g glicogen, consumat rapid în efort. În efortul prelungit, glucoza poate proveni numai din gluconeogeneză și principalul precursor este lactatul eliberat de mușchiul în contracție; de asemenea mai pot fi folosite alanina, glicerolul.

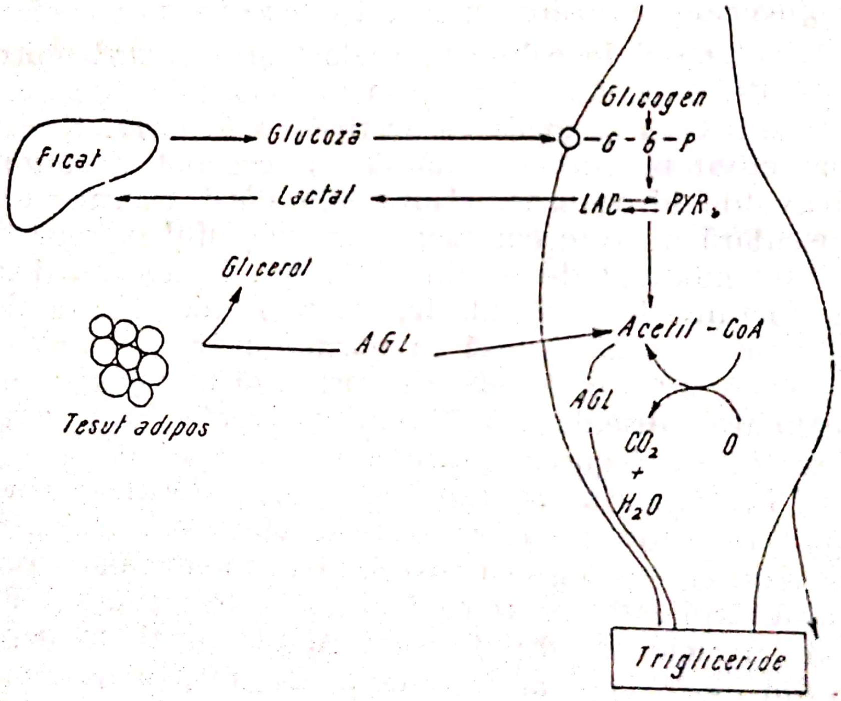


Fig. III C.1 — Diagrama schematică a celulei musculare și sursele de energie intra- și extracelulare (după Richter).

Se știe că o creștere a insulinei și glucozei în circulație inhibă producția hepatică de glucoză, iar creșterea glucagonului, glucocorticoizilor, catecolaminelor și scăderea insulinei plasmatice și a glucozei stimulează glicogenoliza.

În efort, glucoza eliberată de ficat este crescută foarte timpuriu, înainte ca hormonii amintiți să acționeze. Este posibil ca noradrenalina eliberată din nervii simpatici să moduleze această eliberare timpurie de glucoză.

Răspunsul hormonal la efort. (fig. III C.2). La subiectul normal, în timpul unui efort, concentrația plasmatică de insulină scade datorită unei inhibiții alfa-adrenergice a secreției insulinice, care duce la o creștere a producției hepatice de glucoză în timpul efortului, deși aceasta nu pare a fi indispensabilă. Semnificația acestei scăderi nu este clară. Ea ar contribui la creșterea lipolizei sau la diminuarea utilizării glucozei de către țesuturile care nu fac efort. Chiar din primele minute ale efortului, secreția de glucagon ar duce la o eliberare de glucoză hepatică. Glucagonul crește însă numai cînd exercițiul este prelungit și s-ar datora scăderii de glucoză plasmatică. Noradrenalina eliberată de nervii simpatici este cea care stimulează glicogenoliza chiar din primele momente ale efortului. Concentrația plasmatică a noradrenalinei este strîns corelată de saturație în oxigen a sîngelui arterial pulmonar și crește proporțional cu suprasolicitarea. Adrenalina plasmatică crește de asemenea mai tîrziu și ar ajuta menținerea glicemiei prin creșterea lipolizei, creșterea FFA, limitarea preluării glucozei de către ciclul glucoză-acizi grași, stimularea glicogenolizei hepatice și epuizarea glicogenului muscular, în efortul prelungit diminuînd nevoia de „blood borne glucose“ (Richter). Cortizolul plasmatic și STH cresc de asemenea în efortul prelungit; glucocorticoizii potențează efectele adrenalinei.

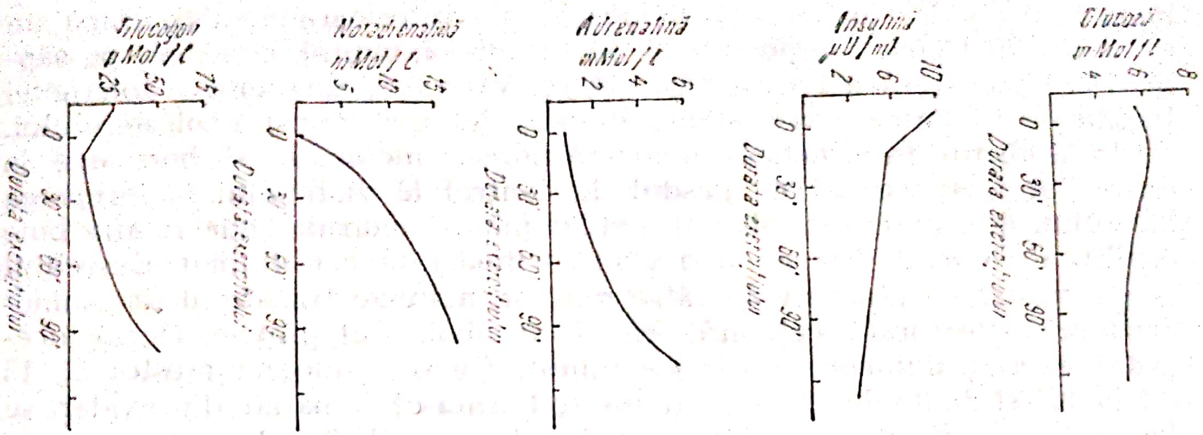


Fig. III C.2 — Modificări tipice în valorile circulatorii ale glicemiei, insulinei, glucagonului și catecolaminelor în timpul unui exercițiu prelungit, după un post de noapte. Efort de intensitate moderată (60—70% din capacitatea maximă aerobiotică) (după Richter).

Rolul precis al tuturor acestor hormoni în efortul fizic este încă neclar, și apare variabil cu intensitatea efortului.

Exercițiul fizic la diabetic. Aptitudinile fizice ale diabeticului sînt în general inferioare celor ale subiectului sănătos: capacitatea de a-și accelera ritmul de creștere a debitului cardiac este limitată; tensiunea arterială crește mult mai ușor și mai intens sub influența exercițiului fizic. Acest handicap apare în general și la subiecții de vîrstă mijlocie (47—49 de ani) neobezi, cu toleranța alterată la glucoză (glicemie peste 6,9 mmol/l la două ore și deci cu diabet chimic). Capacitatea de consum maxim a oxigenului scade (VO_2mx) cu peste 20% în comparație cu subiecții nediabetici de aceeași vîrstă și greutate, dar cu toleranță normală. Exercițiul de fotbal, 1—2 ore pe zi, le corijează în circa 6 luni. (Se observă în acest caz o creștere a unor enzime musculare — hexokinaza și succindehidrogenaza — diminuate la cei cu toleranță scăzută la HC.) (Saltin).

Ruderman (10) studiind bolnavi între 38 și 57 ani ușor obezi și cu diabet de tip II constată că VO_2max. este inferioară mediei. După un exercițiu cu bicicleta ergometrică de 14—38 săptămîni, cinci zile pe săptămînă, se observă o creștere cu 15% a VO_2max., ameliorarea toleranței la glucoză i.v. (nu și cea orală), scăderea trigliceridelor și a colesterolului.

În diabetul insulinodependent, răspunsul metabolic și hormonal la exercițiul fizic variază cu gradul de control al diabetului la începerea efortului, mai precis cu nivelul insulinemiei. La un diabetic relativ bine echilibrat, efortul determină o scădere moderată a glicemiei. Exercițiul crește utilizarea glucozei de către mușchi, mărește transferul de aminoacizi prin membrana celulară, scăzînd catabolismul proteic. De la începutul exercițiului spre al 30-lea minut, fixarea glucozei crește: de 15 ori la 10′ și de 35 de ori după o oră. QR arată că jumătate din oxidări se fac pe seama HC, din care 90% pe cea a glucozei (Wahren).

Modificările în concentrația plasmatică a FFA și a corpilor cetonici, ca și a celor mai mulți hormoni sînt similare cu cele de la subiectul normal. Cînd bolnavii, fac regulat exerciții, necesarul de insulină poate să scadă. Diabeticii dezechilibrați prezintă însă o creștere a glicemiei, a FFA și a corpilor cetonici în timpul efortului. Creșterea excesivă a glucagonului, adrenalinei și noradrenalinei, GH, glucocorticoizilor poate contribui pe lîngă deficiența de insulină la hiperglicemie, hiperlipidemie și agravarea cetozei.

Hipoglicemia poate surveni în timpul unui efort prelungit și poate fi însoțită de alterări ale S.N.C. Exercițiul induce hipoglicemii în diabetul insulinodependent cînd există un nivel crescut de insulină, care scade eliberarea hepatică de glucoză. Uneori, chiar la o distanță mai mare după efort pot surveni hipoglicemii, care s-ar putea datora preluării glucozei de către mușchi sau ficat pentru a completa depozitele golite de glicogen.

Exercițiul necontrolat la diabeticul cu microangiopatie poate prezenta pericole: crește proteinuria prin scăderea fluxului renal (datorită alterării glomerulare și arteriolare); crește permeabilitatea capilară la substanțele cu greutate moleculară mică (coeficientul de filtrare capilară care măsoară aria suprafeței capilare crește); filtrarea apei crește; toate acestea explică diminuarea concentrației albuminei din lichidele interstițiale în diabetul de lungă durată. Distribuția oxigenului în țesuturi este tulburată. Hematiile își pierd vîscozitatea și se deformează mai greu cînd trec prin capilare. HbA_{1c} scade, reducînd fixarea de oxigen, care este în schimb cedată greu la țesuturi; scade fixarea de glucoză pe hematii; filtrarea prin pereții vasculari este diminuată. De aceea, poate surveni o ischemie acută la nivelul rinichiului.

⁂

Practicarea corectă a exercițiului fizic în terapeutica diabeticului constituie un adjuvant prețios, cu efecte favorabile la debutul diabetului, în diabetul chimic și fără obezitate, cu anumite reticențe în diabetul de tip II (ameliorează numai GTT i.v.). El trebuie efectuat cu prudență în diabetul de tip I (se exclud cei dezechilibrați) și mai ales de către bolnavii cu microangiopatie, indiferent de tipul de diabet.

Se recomandă plimbări, sport, înot, tenis, popice etc.

Motivul principal pentru care sportul este recomandabil este „plăcerea“, senzația de independență, pe care o conferă atîta timp cît este practicat judicios. Fenomenele pe care le presupune sportul (oboseala, încordarea de a reuși, de a prinde din urmă pe cineva) sînt importante pentru o viață autodeterminată, independentă care apropie situația bolnavului de aceea a omului sănătos. Medicul trebuie să găsească formula cea mai potrivită nu numai în funcție de boala pacientului, ci și în funcție de constituție, vîrstă, pentru ca sportul să fie practicat cu plăcere. Sportul este util numai dacă este practicat regulat.

Diabeticul trebuie să știe să-și aprecieze doza de insulină în condițiile efortului fizic. El își va injecta mai puțină insulină cînd știe că va face un efort fizic mai mare. De aceea, echilibrarea în condiții de spitalizare nu este cea mai corectă. Se va căuta pe cît este posibil adaptarea insulinoterapiei la condițiile normale de viață și la eventualele sporturi practicate. Pentru aceasta, la început, pînă își va adapta dozele, bolnavul va avea totdeauna la el cîteva bucăți de zahăr cu care să intervină rapid în caz de hipoglicemie.

BIBLIOGRAFIE — Exercițiul fizic

1. **Azérad E.** — Diabète et exercise, Méd. et Hyg., 1980, 38. 14.
2. **Berger M., Berchtold P., Cuppers N.** — Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenyle type diabetics, Diabetologia, 1977, **13**, 355.
3. **Berger M., Cüperns Y., Holban R.** — Absorbtion of subcutaneously injected insulin in diabetes management, Ed. C. Peterson, New York, 1982.
4. **Costill D., Ceary P., Witman F.** — Training adaptations in skeletal muscle of juvenil diabetics, Diabetes, 1979, **28**, 818.
5. **Mc Millan E.** — Exercise in diabetic microangiopathy, Diabetes, 1979, supl. I, 28, 103.
6. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, București, 1977.
7. **Mincu I., Ionescu C.** — Metabolic responders and nonresponders to muscular exercise in diabetics, Com. Cong. IX FDI, Viena, sept., 1979.
8. **Randle P., Garland B., Hale N.** — Interaction of metabolism and the physiological role of insulin, Recent Progr. Norm, Res., 1966, 22, 1.
9. **Richter E., Ruderman N., Schneider St.** — Diabetes Mellitus Ed. J. Skyller, G. Cahill Yorke Medical Books, 1981.
10. **Ruderman B., Gand P., Iohansen K.** — The effect of physical training on glucose tolerance and plasma lipids in maturity onset diabetes, Diabetes, suppl. I, 1979, **28**, 89—92.
11. **Saltin B., Lindgaard F., Houston M.** — Physical training and glucose tolerance in middle aged men with chemical diabetes, Diabetes, Suppl. I., 1979, **28**, 30—32.
12. **Vranič M., Berger M.** — Exercise and diabetes mellitus, Diabetes, 1979, **28**, 147.
13. **Martin J., Robins C., Rubenstein H.** — Absence of exercise induced hyperglycemie in type 1 diabetic patients during maintenance de normoglycemia by short-term, open-loop insulin infusion, Diabetologia, 1982, **23**, 339.

CHIRURGIA ÎN DIABET

„Fiecare al doilea diabetic devine cel puţin o dată un caz chirurgical"

JOSLIN

Indicaţiile chirurgicale la diabetic sînt mult mai frecvente decît la nediabetic din trei motive:

— creşterea duratei medii de viaţă a diabeticului
— creşterea morbidităţii prin diabet
— problemele piciorului diabetic.

Riscul chirurgical la diabetici este mai mare decît la nediabetici, din mai multe cauze:

— media de vîrstă mai mare la diabeticii ce devin cazuri chirurgicale;
— labilitatea metabolică deosebită a diabeticilor, care induce mai totdeauna urgenţe chirurgicale şi cetoacidoze;
— necesitatea unei profilaxii cu antibiotice, dat fiind rezistenţa la infecţii mai scăzută.

Intervenţiile chirurgicale se pot efectua totuşi cu succes şi în condiţii de securitate pentru pacient şi chirurg, cu condiţia unei indicaţii chirurgicale corecte, a unei bune pregătiri (echilibrări) preoperatorii şi a controlului metabolic intra- şi postoperator.

În intervalul de timp ce se scurge între efectuarea unei intervenţii chirurgicale şi vindecarea chirurgicală, trebuie să se aibă permanent în vedere că diabeticul se deosebeşte de nediabetic prin două aspecte particulare:

— labilitatea metabolică
— starea vasculară grevată mai totdeauna de microangiopatie.

Aspecte fiziopatologice ale reacţiei faţă de traumatismul operator.

Organismul reacţionează faţă de actul chirurgical în raport de următorii factori:

— durata operaţiei;
— natura şi amploarea intervenţiei;
— capacitatea proprie de reacţie.

Această reacţie evoluează în patru faze:

Faza corticoadrenergică începe preoperator (teama de operaţie) şi durează 2—4 zile postoperator. Clinic, se caracterizează prin tahicardie, vasoconstricţie cutanată şi tendinţă la hipertensiune arterială. Biologic, se constată o hiperactivitate a axului hipofizocorticosuprarenal: creşte secreţia de ACTH, de cortisol şi de catecolamine. Din punct de vedere metabolic, această fază poate duce la:

— pierderi nete de potasiu, deşi kaliemia rămîne nemodificată;
— retenţie celulară de sodiu;
— bilanţ azotat negativ. Pierderile de azot urinar se menţin ridicate (între 5—15 g/24 de ore) şi corespund unei pierderi pînă la 200 g proteine tisulare. Jumătate din pierderea ponderală cauzată de o intervenţie chirurgicală este dată de pierderea netă de proteine (Moore). Prin pierderea de numai 6 grame de azot zilnic, în zece zile se pierde echivalentul

a doi litri de plasmă. Grăsimile se pierd prin accelerarea arderilor datorită simpatotoniei.

Faza de hipocorticosuprarenalism survine după precedenta și durează 2—3 zile. Se produce o diminuare a secreției de hormoni suprarenalieni și, ca urmare, apare o diureză apoasă (scad ADH) și sodică (scad mineralocorticoizii) și, uneori, o eozinofilie.

Faza de anabolism spontan datorită creșterii de androgeni se traduce printr-o fixare netă de azot și de potasiu. Pentru 1 g N proteic este necesară fixarea a 2,5 mEq/l potasiu.

Acestei faze îi poate urma (numai în condițiile unui aport caloric corespunzător) o fază de sinteză crescută de grăsimi.

Tratamentul preoperator al diabeticului. Indiferent de natura intervenției, diabeticul ridică preoperator două probleme: echilibrarea metabolică și procedurile de premedicație și anestezie.

1. *Echilibrarea metabolică* — Pacienții echilibrați prin dietă pot rămîne sub dietă numai dacă au valori glicemice bune. Rămîne însă obligatoriu controlul glicemic intraoperator (la intervențiile mari) și controlul postoperator la cele mici (furuncule, flegmoane etc.). Ori de cîte ori însă pacienții tratați exclusiv prin dietă prezintă preoperator valori crescute ale glicemiei, se va recurge la insulină cristalină în trei-patru prize mici (de ex. 6U.+6U.+4U.+4U., ultima doză noaptea la ora două).

— Diabeticii tratați cu sulfamide antidiabetice (Tolbutamid sau Glibenclamid) pot rămîne pe medicație orală numai la intervenții mici, cu condiția ca preoperator să aibe valori bune ale glicemiei. În caz de intervenții de amploare mai mare, se trec obligatoriu pe insulină cristalină (3—4 administrări zilnice, în general moderate, de ex. 3×8 U. cu sau fără administrare de noapte — 4 U.). Vor fi trecuți de asemenea pe insulină pacienții tratați cu biguanide sau asociații de sulfamide+biguanide. Controlul preoperator și postoperator este obligatoriu.

— Diabeticii echilibrați cu insuline lente sau intermediare (în una sau două injecții zilnice) se trec de regulă pe insulină cristalină în trei-patru injecții zilnice. Numai la intervenții mici, diabeticii cu valori glicemice bune pot rămîne pe vechea lor insulină.

— Pacienții în stare de acidoză care necesită o intervenție chirurgicală vor fi mai întîi reechilibrați metabolic și acidobazic și după aceea operați. La nevoie, tratamentul cetoacidozei va fi demarat imediat și după 4—6 ore se va practica intervenția chirurgicală, paralel cu continuarea tratamentului reechilibrat. La acele tipuri de intervenții care pretează la confuzii de diagnostic cu cetoacidoze (apendicite supurate, ulcere perforate etc.) se va prefera mai întîi o bună echilibrare acidobazică, aceasta ajutînd la o mai bună acuratețe a diagnosticului. Necesarul de insulină este de obicei mare în asemenea cazuri, de aceea nu se pot prescrie scheme. Se va acționa în funcție de glicemie, utilizînd numai insulină cristalină (sau Actrapid), iar la nevoie (cetoză, glicemii peste 400 mg%) se va administra și i.v. cu controlul la două ore al glicemiei, pentru aprecierea dozei anterior utilizate (mare? mică?) și a putea stabili în ce măsură este necesară o nouă doză. După intervenția chirurgicală, în general necesarul de insulină poate să scadă, uneori mult, favorizînd hipoglicemii, fapt care impune un control strîns al glicemiei (uneori de mai multe ori în aceeași zi — pentru fiecare doză de insulină). În centrele moderne, unde există posibilități, intervențiile chirurgicale la diabetici se fac sub pancreas artificial (Schwartz).

— În intervențiile „cronice“ — care permit timp de pregătire — acesta va începe cu circa trei patru zile înainte.

Pacientul va fi trecut pe insulină cristalină și va primi o dietă cu același număr de HC pe care îi avea anterior. În intervențiile pe aparatul digestiv care necesită post alimentar, HC se vor administra sub formă de perfuzii de glucoză 10% sau 20%. În acest caz, se va asigura un minimum zilnic de 200 g glucoză pură. Se va tampona glucoza din flacoane cu cîte 1 U. insulină la 2 g glucoză. Pentru intrarea în operație, sînt convenabile valori de glicemii între 100 și 200 mg%. (Cu condiția ca pacientul să fie pe insulină.)

Cazurile care nu suferă amînare se pot opera și cu valori mai mari, dar sub insulină și cu controlul glicemiei pentru a se acționa permanent (prin ajustarea adecvată a dozelor de insulină).

— În dimineața zilei operației, se administrează pacientului 1/2 din doza matinală de insulină a zilei anterioare (pacientul nu mănîncă). Se va continua cu o perfuzie de glucoză 5% tamponată cu insulină, urmărindu-se glicemia intra- și postoperator, eventual și seara. Dozele de insulină se vor calcula după valorile glicemice. Rația de HC se asigură prin perfuzii de glucoză tamponată cu insulină. Doza de insulină și HC vor fi la nivelul zilei anterioare.

2. *Premedicația* este necesară pentru diminuarea *stress*-ului preoperator. Se preconizează fie doze mici de atropină cu barbiturice, fie atropină 0,5 mg asociată cu o fenotiazină. În cazul utilizării unor miorelaxante (decamethoniu sau Flaxedyl), se va avea în vedere că acidoza și antibioticele prelungesc acțiunea acestor droguri. La vîrstnici, se recomandă reducerea dozelor și în general a premedicației.

3. *Anestezia.* Tipul de anestezie poate fi ales după criteriile utilizate la nediabetici. Se vor lua în considerație cîteva particularități:

— se va evita anestezia locală, care este solicitantă psihic, cu efecte nefaste pentru echilibrul metabolic;

— rahianestezia poate diminua funcția CSR cu potențarea insulinei și risc de hipoglicemie. Ea este recomandată totuși de Wheelock în intervențiile pe membrele inferioare;

— anestezia generală este cea mai indicată. Respirația asistată poate induce o alcaloză respiratorie, fapt ce duce la o sensibilizare la insulină (pericol de hipoglicemie).

Unele riscuri ce pot fi induse de anestezie trebuie luate în considerare și detectate:

— alcaloza gazoasă, cu risc de hipoglicemie;

— acidoza metabolică prin anestezie, dar și prin citratul ce poate fi adus de transfuzii de sînge;

— alcaloza hipocloremică produsă de vărsături posibile după anestezie;

— hipoventilația. Un amestec bogat în O_2 și/sau poziția declivă a pacientului pot duce la o creștere a pCO_2. Dacă pacientul are și o acidoză metabolică cu RA scăzută, poate deveni gravă (acidoză metabolică și respiratorie!). Cît timp O_2 este oferit în cantitate mare, se împiedică anoxemia și acidoza este bine suportată. Pericolul se dezvoltă abia după ce se trece, postoperator, pe respirația obișnuită. O_2 scăzînd brusc în alveole, se stimulează centrul respirator bulbar, apar mişcări respiratorii ample şi dacă se intervine cu O_2 se riscă o inhibiţie fatală a centrului respirator. Tratamentul corespunzător este respiraţia asistată încă 2—3 ore şi administrarea de soluţii alcaline pentru creşterea pH-ului.

Intraoperator, se vor introduce soluţii saline şi mai ales clorură de potasiu (cîte 1 g pentru fiecare 50 g glucoză).

În *concluzie:*

— Anestezia trebuie să se facă în condiţiile unei bune oxigenări. De aceea se preferă intubaţia traheală, curarizarea, respiraţia cu presiune pozitivă intermitentă.

— Este preferabil a se utiliza o medicaţie care să permită o cît mai precoce trezire a pacientului, pentru a se putea relua cît mai devreme alimentaţia orală. De asemenea, se vor evita drogurile şi situaţiile care pretează la greţuri, vărsături sau obnubilare.

— Intraoperator, la intervenţiile mai mari este necesar să se controleze glicemia. Dozele de insulină suplimentare intraoperator nu se justifică decît la valori ale glicemiei mai mari de 300 mg%. De asemenea, este bine ca postoperator să se determine în plus şi pH-ul sanguin, pCO_2, RA, mai ales dacă se constată modificări ale respiraţiei.

Complicaţii postoperatorii. *Hiperglicemia,* dacă este moderată şi nu se însoţeşte de cetoacidoză nu prezintă nici un risc şi se rezolvă prin creşterea dozelor de insulină în funcţie de valoarea glicemiei. Numai la cazurile cu cetoză se poate lua în considerare administrarea şi i.v. de insulină cristalină.

Hipoglicemia poate fi indusă de o scădere postoperatorie a insulinorezistenţei, de supraevaluarea dozelor sau de neasigurarea unei raţii adecvate de HC. Ea se remediază prin administrarea orală sau parenterală de HC (glucoză) şi prin diminuarea dozei de insulină.

Cetoacidoza necesită o abordare terapeutică energică (v. comele diabetice).

Supuraţiile. Terenul diabetic este propice unor complicaţii septice. Antibioticele sînt totdeauna necesare, dar adesea nu sînt suficiente. Drenajul chirurgical sau chiar amputaţia sînt deseori absolut necesare. Dozele antibioticelor trebuie crescute, fără a se conta pe propriile mijloace de apărare.

Trombozele, dacă survin, necesită medicaţia anticoagulantă; atenţie însă la cei cu complicaţii microangiopatice (hemoragii oculare).

Aspecte ale unor afecţiuni chirurgicale la diabetici. *Litiaza biliară.* Indicaţiile chirurgicale ale litiazei biliare la diabetici sînt mult mai largi. Riscul unei infecţii este mult mai mare ca la cei fără diabet. Perforaţia este de 14 ori mai frecventă ca la nediabetici. Wheelock opiniază pentru operaţie la orice litiază biliară, altfel existînd riscul crescut al unei angiocolite. Mundt găseşte o mortalitate de 22% la colecistitele acute operate la diabetic şi nu are mortalitate la litiazele neinfectate operate. Operaţia ar fi un gest de prevedere şi totodată de prevenţie.

— *Ulcerul gastric şi duodenal.* Indicaţia chirurgicală va decurge preferabil numai din caracterul de urgenţă al complicaţiilor ulceroase (sîngerare, stenoză, perforaţie). În celelalte situaţii, intervenţia chirurgicală va fi cîntărită atent luîndu-se în considerare cîteva particularităţi ale stomacului operat la diabetici: evacuarea gastrică fiind mai rapidă, apar ușor hiperglicemii postprandiale, iar sindromul *dumping* este și el posibil. În sfîrșit, denutriția cu care se complică uneori stomacul rezecat este de temut la diabetici cu echilibrul metabolic instabil. Există și considerația că uneori diabetul se ameliorează după rezecție, dat fiind existența în mucoasa corpului gastric a unor celule secretante de glucagon, care sînt înlăturate (Wustenberg). Lazaritz preferă la diabeticii cu ulcer intervenții conservatoare (vagotomia).

— *Boli pancreatice.* Pancreatita este de două ori mai frecventă la diabetici (Blumenfeld).

Bell găsește un număr de două ori mai mare de carcinom pancreatic la diabetici față de populația generală. Din experiența Clinicii de diabet, nutriție și boli metabolice din București situația inversă este mai importantă în practică: descoperirea unui diabet relativ simplu de echilibrat (cu dietă sau dietă și medicație orală), însoțit de icter, pierdere ponderală și dureri epigastrice sau lombare, relevă de fapt o tumoare pancreatică, care prin invadarea organului duce la un diabet secundar.

— *Afecțiuni ale membrelor inferioare* reprezintă peste $50^0/_0$ din cazurile chirurgicale la diabetici. Piciorul diabetic este rezultatul combinării în anumite grade a trei mari procese patologice:

Infecția. Riscul de infecție este în general mai mare, mai ales prin microtraume la degete, plantă, călcîi. Se pot ușor realiza porți de acces pentru germeni, cu atît mai mult cu cît un grad de polinevrită poate reduce mult capacitatea de percepție dureroasă. Dacă irigația sanguină este bună, vindecarea se obține cu antibiotice și/sau drenaj chirurgical.

Neuropatia diabetică. Complicațiile neuropatice țin în bună măsură de pierderea sensibilității la nivelul picioarelor. Se pot forma indurații caloase care se ulcerează și se pot suprainfecta. Dat fiind absența durerii, leziunea poate progresa în adîncime, înainte de a fi sesizată de pacient. În cazul în care leziunea infectată a invadat și osul, intervențiile radicale se impun. Experiența Clinicii de diabet, nutriție și boli metabolice din București acordă un loc important radiografiei pentru stabilirea existenței unei osteomielite și, pe această bază, a dirijării atitudinii chirurgicale. În cazurile fără drenaj, dacă circulația este bună, se vor face drenaje și excizii limitate. În cazul unei osteomielite, dacă circulația este bună, se pot face dezarticulații (la degete) sau operații de amputare limitate (transmetatarsiană etc.).

Insuficiența arterială este net mai frecventă la diabetici și repartiția sa aproape egală pe sexe subliniază mecanismul propriu diabetului în instalarea leziunilor. Cu cît factorul arterial are o pondere mai mare în geneza leziunilor, cu atît este mai sumbru prognosticul. În cazurile cu macroangiopatie ce pot prezenta ocluzii (prin plăci de aterom) la nivelul vaselor mari, studiul arteriografic se impune, ca și la nediabetici. Indicațiile în aceste cazuri urmează aceeași logică și proceduri ca la nediabetici (grefe, „by-pass“-uri etc.). Simpatectomia se utilizează rar, ea nefiind necesară dat fiind existența totdeauna a neuropatiei.

În aprecierea indicației tratamentului chirurgical, un rol principal îl joacă corecta cîntărire a următoarelor criterii:

1. Care este factorul predominant: infecția, neuropatia sau arteriopatia? În cazul în care factorul arterial este pe primul plan (pulsații absente,

indice oscilometric zero sau aproape zero) indicațiile radicale sînt regula (amputația de gambă dacă pulsațiile popliteei sînt bune, sau — mai adesea de coapsă — cînd popliteea nu pulsează).

2. Care este sediul potrivit pentru intervențiile limitate? Această problemă se pune atunci cînd factorul vascular este puțin important și cînd trunchiurile arteriale mari sînt palpabile (inclusiv pedioasa și tibiala posterioară). În aceste situații, se va face un corect tratament general (antibiotice și echilibrarea diabetului cu insulină cristalină în trei-patru injecții) și local — drenaje, dezarticulații, fără a se conta prea mult pe capacitatea de rezistență.

Toate aceste intervenții se vor face sub anestezie generală.

Ingrijirea postoperatorie. Perioada imediat postoperatorie comportă de cele mai multe ori o tendință netă la denutriție, în care diversele mecanisme bioumorale au drept numitor comun un hipercatabolism proteic (cu bilanț azotat negativ), un bilanț caloric negativ, o pierdere excesivă de lichide și o fugă a potasiului din celulă. La toate acestea, se adaugă imposibilitatea unei alimentații orale normale.

Ca urmare, unul din scopurile tratamentului postoperator va trebui să fie scurtarea acestei perioade imediat postoperatorii și corectarea prin mijloace adecvate a efectelor ei.

Denutriția proteică ce se poate instala poate explica desfacerea suturilor în zilele 8—10 de la intervenție. Rezervele proteice se epuizează rapid (cel mult zece zile!), postoperator nevoile de proteine cresc, iar căile naturale de aport nu sînt încă accesibile. Cum în această situație aportul caloric poate fi și el mult redus, și cum necesarul caloric poate crește la 150% din normal (Kinney), organismul este obligat să recurgă la neoglucogeneză din lipide și proteine.

De aici se poate deduce rolul primordial al alimentației.

Alimentația și tratamentul parenteral. *Necesitățile calorice* ating 25—30 cal./kgcorp. Ele vor trebui suplimentate pentru fiecare grad de febră cu 200 cal., iar în caz de agitație cu 10—30%. Nu se va admite un aport caloric zilnic mai mic de 1 000 cal. Esențialmente, caloriile vor fi furnizate de perfuzii glucozate și aport proteic (plasmă, sînge, aminoacizi). Lipidele, mai ales la diabetici, nu sînt indispensabile.

Aportul hidric se ghidează după pierderi. În general, sînt necesari 1 500—2 000 ml lichide. Cantități mai mari se vor utiliza în acidoze sau la bilanțuri negative (poliurie, polipnee, vărsături, diaree etc.).

Aportul de hidrați de carbon. În practica medicală curentă, se utilizează soluțiile glucozate 5%, 10%, 20% tamponate cu insulină (1 U. la 2 g glucoză). Pe această cale, se asigură un aport de calorii, de HC indispensabile metabolismului glucidic perturbat și aportului necesar de lichide. Concentrația folosită depinde de mai multe considerente. Dacă se dorește un aport hidric mai mare se preferă sol. 5%. Soluțiile 20% se folosesc cînd glicemiile sînt sub 250 mg% și se dorește un aport hidric redus sau este necesar și un aport de soluție salină. În literatură sînt citate cu rezultate variabile și alte tipuri de soluții; fructoza, sorbitolul și xilitolul sînt recomandate pentru efectul lor anticetogen și sînt preferate de unii autori în pancreatite. Fructoza are o mare viteză de utilizare și este metabolizată fie direct, fie transformată mai întîi în glucoză. Metabolizarea directă nu are nevoie de insulină. Metabolizarea ei nu este influențată nici de postul prelungit, nici de I.R.C., nici de cetoacidoză, nici de administrarea concomitentă de corticoizi. Se poate folosi cu succes la diabetici postoperator.

Aportul de aminoacizi. Ca surse de proteine se pot folosi derivate de sînge, hidrolizate de proteine, amestecuri de aminoacizi.

Aminoacizii vor reprezenta cam 20% din rația calorică a zilei și vor fi însoțiți de un aport de potasiu, 2—3 mEq/l la 1 g azot. Necesarul ar fi de circa 1 000—1 500 ml/24 de ore de soluții conținînd 20 g aminoacizi la 500 ml.

Nutriția parenterală cu emulsii de lipide este utilizată cînd este nevoie de un aport caloric mare cu un volum de lichide mic, sau dacă pacientul are un apetit scăzut.

Nu se dau mai mult de 1—1,5 g/kgcorp și pe zi. Se va controla lipemia, care trebuie să se normalizeze după 24 de ore. Ritmul de administrare este de cel mult 10—15 g/oră și nu se vor depăși două flacoane de 500 ml în 24 de ore.

În cazul unei alimentații parenterale complete se vor asigura perfuziile în așa fel încît aportul de proteine să fie de 20%, de HC de 50%, iar de lipide de 30%. Vitaminoterapia și aportul de soluții saline este totdeauna necesar.

Complicațiile alimentației parenterale. După Neird sînt frecvente:

— Complicații locale: tromboze, extravazări, flebite ale venei abordate.

— Complicații date de HC: hipoglicemii, hiperglicemii, hipopotasemii.

— Complicații date de aminoacizi: creștere AA-emiei, hiperamoniemie, acidoză metabolică.

— Complicații date de lipide: reacții de intoleranță, anemie hemolitică, embolie grăsoasă *„over-loading-syndrome"*.

Alimentația parenterală se păstrează cît mai puțin timp reluîndu-se imediat ce este posibil alimentația pe cale naturală. Un timp se pot realiza ambele, cea parenterală urmînd să completeze pe cea orală. Ea se va suprima imediat ce bilanțul caloric al alimentației orale este satisfăcător. Este de dorit ca din a 3-a zi după operație alimentația orală să fie reluată măcar parțial.

Alimentația postoperatorie cu sonda este de preferat celei parenterale. Ea va fi folosită însă numai în absența unor afecțiuni sau complicații digestive. Introducerea alimentelor se face cu ajutorul unei sonde suple, cu diametrul de 1,2—1,5 mm, din polivinil. Sonda lubrefiată în prealabil, se introduce nazal pînă la nivelul stomacului. Lichidul care se administrează pe sondă trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

— compoziție nutritivă corespunzătoare;

— NaCl și presiune osmotică nu prea mare (altfel stagnează în stomac);

— să fie diluate pentru a putea străbate sonda și a nu o înfunda;

— să nu se altereze ușor;

— să nu fie scumpe, să fie ușor de preparat;

— să aibe circa 37°C.

În prima zi, se utilizează 1 000 ml, conținînd 15 g proteine și 500 cal. Mesele sînt de circa 300 ml și se repetă de 4—5 ori la intervale.

Nu se va utiliza mai mult de zece zile.

Se poate folosi o soluție conținînd 50 g cazeină, în 1 000 ml lapte ecremat, ce poate fi îmbogățit cu albumină sau ouă (2—4 buc. la 1 l.).

Alimentația orală. După intervențiile mici se trece imediat la alimentația orală. În intervențiile mari sau cele pe tractul digestiv, alimentația orală se va relua cît mai repede cu putință, de obicei în a 2—3-a zi și în paralel cu cea parenterală.

Se începe cu alimentația semilichidă și lichidă: ceaiuri, supe, lapte, griș cu lapte, mucilagiu de orez, orez pasat etc. și se adaugă, treptat, în funcție de apetit și tolerabilitate, budinci, sufleuri, piureuri de legume, cartofi sau fructe. Ulterior, se poate adăuga carne fiartă și tocată (perișoare), pîine rumenită etc. Se va ține un bilanț al HC pe mese și pe 24 de ore, corelat strict cu administrarea s.c. de insulină. Administrarea parenterală de glucoză va fi în funcție de HC ingerate. Perfuziile vor completa rația pînă la 200 g HC zilnic dezirabile. Cînd se realizează acest aport pe cale exclusiv orală, se poate renunța la alimentația parenterală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ — Chirurgia în diabet

1. **Bibergeil H.** — Diabetes Mellitus, Gustav Fischer Verlag, VEb, Jena, 1974.
2. **Brunetti P., Puxeddu A., Calabrese G.** și colab. — Therapeutical application of artificial beta-cell in surgery and obstetrics, Horm. Metabol. Res., 1979, Suppl., 8, 162—165.
3. **Lazaritz I., Alant O., Kothe W.** — Chirurgie bei Diabetes, Verlag Volk und Gesundheit, VEB, Berlin, 1973.
4. **Mehnert H., Schofling K.** — Diabetologie in Klinik und Praxis, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.
5. **Marble A., White P., Bradley R. F., Krall L. P.** — în: „Joslin's Diabetes Mellitus“, Lea & Feebiger, Philadelphia, 1973.
6. **Mincu I.** — Tratat de dietetică, Ed. Medicală, București, 1974.
7. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, București, 1977.
8. **Medey R., Loirat P., Glaser P.** — Acta annesth. ital., 1972, 167—183.
9. **Schwartz S. S., Horwitz D. L., Zehfuss B.** și colab. — Use of a glucose controlled insulin infusion system (artificial beta-cell) to control diabetes during surgery, Diabetologia, 1979, 16, 157—164.

CAPITOLUL IV

HIPOGLICEMIILE

D*efiniție*. Hipoglicemiile sînt sindroame cu manifestări clinice polimorfe, predominant neuropsihice, induse de scăderea concentrației sanguine a glucozei sub limita fiziologică. La baza lor stau cauze numeroase organice, funcționale, iatrogene etc.); administrarea de glucoză rezolvă de obicei în mod spectacular accidentul acut, dar tratamentul definitiv se adresează factorilor etiologici.

Simptomele de hipoglicemie sau neuroglicopenie apar de obicei cînd glucoza plasmatică scade sub 50 mg%, iar cea din sîngele total sub 40 mg%; există însă mari variații individuale ale acestui „prag" (3; 15).

Încercînd să treacă peste disputele privind definirea hipoglicemiei, Felig (1980) propune următoarele criterii practice de diagnostic: a) la adulți (bărbați și femei), după postul nocturn, o valoare a glucozei plasmatice sub 60 mg% (în sînge sub 52 mg%); b) la bărbați, după un post de 72 ore, glucoza plasmatică sub 55 mg% (în sînge sub 47 mg%); c) la femei, după 72 ore post, glucoza plasmatică sub 45 mg% (în sînge sub 40 mg%); d) atît la bărbați, cît și la femei care au primit 100 g glucoză *per os*, cea mai joasă valoare a glucozei plasmatice sub 55 mg% (în sînge sub 47 mg%) (10).

Manifestările de neuroglicopenie depind de integritatea funcțională și structurală a țesutului cerebral, de starea circulației cerebrale, de rapiditatea scăderii glicemiei și de durata acesteia, de posibilitatea creierului și a altor țesuturi de a utiliza alte surse nutritive înlocuitoare etc.

Pentru a înțelege patogenia unui episod de neuroglicopenie, clinicianul se vede obligat să treacă în revistă toți factorii care influențează homeostazia glucidică (1; 3; 7; 22; 23; 27). Dar, din punct de vedere strict fiziologic, raționamentul trebuie să pornească de la următoarea relație simplă: nivelul glucozei circulante din orice moment=intrările de glucoză în circulație minus cantitatea de glucoză ce se folosește (3).

Noțiunea de hipoglicemie nu are un istoric prea lung. Termenul a fost propus în 1909 de Porges. Contribuții importante au adus Fletcher și Campbell (1922), ca și Seale Harris (1924), care au individualizat acest sindrom. După introducerea insulinei în terapeutică, clinicienii au fost confruntați tot mai des cu manifestările hipoglicemice (6; 26). Totuși, pînă în prezent, nu deținem date epidemiologice semnificative. Procentele de mortalitate prin accidente hipoglicemice la diabetici oscilează între 0,23% și 5% (12). Hipoglicemiile ușoare sau medii se întîlnesc în mod frecvent în evoluția diabeticilor de tip I. Aceste hipoglicemii iatrogene pot avea și au consecințe sociale majore atunci cînd se soldează cu accidente vasculare cerebrale, coronariene sau cu așa-numita „encefalopatie posthipoglicemică“.

În legătură cu hipoglicemiile funcționale, mulți autori atrag atenția asupra excesului de diagnostic. S-a propus chiar termenul de „non-hipoglicemie“ pentru unele stări de depresiune, anxietate etc., confundate de pacienți (uneori și de medici) cu o hipoglicemie reactivă și considerate multă vreme ca atare (5).

Fiziopatologie. Odată hipoglicemia constituită, organele și sistemele care participă la reglarea glicemiei intră în acțiune în măsura variabilă pentru a restabili nivelul glicemic normal.

În cazul unei scăderi acute a glucozei circulante, este incitată secreția tuturor hormonilor hiperglicemianți (20). Intervenția acestora are ca efect:

1. Creșterea glucozei circulante prin facilitarea glicogenolizei și gluconeogenezei.

2. Modificări ale utilizării substraturilor de către țesuturile periferice, astfel încît glucoza să fie disponibilă pentru S.N.C.

3. Promovarea folosirii acizilor grași și corpilor cetonici pentru nevoile energetice ale țesuturilor care nu necesită glucoză.

4. Prevenirea secreției endogene de insulină și prevenirea hipoglicemiei.

Hormonii de contrareglare, cu principalele lor acțiuni, sînt menționați în tabelul IV.1.

Intervenția într-o hipoglicemie a unor factori hormonali (tiroidieni, gonadali, prolactina, somatostatina etc.), care modulează homeostazia glucidică, este mai slab conturată (3; 8; 20).

Cortisolul crește semnificativ la 30 minute după inducerea unei hipoglicemii acute și poate fi factorul ce determină o transformare crescută a alaninei în glucoză în perioada posthipoglicemică (3).

Catecolaminele, care joacă un rol redus în menținerea nivelului glicemic la adultul sănătos, au în hipoglicemie un rol major (20).

Cînd glicemia scade acut sub 50 mg%, nivelul adrenalinei și cel al noradrenalinei cresc progresiv. Glicopenia stimulează glucoreceptorii din nucleul ventromedial și din alți centri hipotalamici, activînd descărcările simpatice. Nivelul adrenalinei plasmatice crește de circa 10 ori în 25 minute după o injecție hipoglicemiantă cu insulină (3).

Sporirea catecolaminemiei precede creșterile semnificative ale glucagonului, cortisolului și somatotropinei (20).

Catecolaminele eliberate după glucopenie activează glicogenoliza și cresc imediat eliberarea hepatică de glucoză. Acțiunile lor cele mai importante sînt rezumate în tabelul IV.1. Ele determină totodată și o eliberare crescută de acizi grași liberi și glicerol, ultimul putînd servi ca precursori gluconeogenic.

Glucagonul pare să fie implicat destul de mult în reacția hipoglicemică. Hiperglucagonemia începe la 15 minute după injectarea insulinei;

Tabelul IV.1

Intervenția hormonilor de contrareglare în hipoglicemie
(modificat după Arky, 1979)

Hormoni	Sporirea eliberării hepatice de glucoză	Modificarea utilizării glucozei	Promovarea unor substraturi alternative	Suprimarea insulinei endogene
1. Catecolamine	++	++	++	+++
2. Glucocorticoizi	++	+++	+	—
3. Glucagon	++++	—	+++	—
4. Hormon de creștere	—	+++	+++	—

nivelul maxim (200—300% față de valoarea bazală) este atins în 45—60 minute; revenirea se face în 120 minute (6).

Hormonul de creștere crește în hipoglicemie; pragul este reprezentat de scăderea glicemiei cu 20—30 mg% față de nivelul bazal. Nivelul maxim plasmatic al hormonului de creștere apare la 20—60 minute după căderea glicemică. Există și un ritm circadian: creșterea STH ca răspuns la hipoglicemie este mai marcată dimineața decît seara. Răspunsul STH la hipoglicemie este coordonat prin hipotalamus și eminența mediană.

Secreția insulinică endogenă este frenată în cursul hipoglicemiei. Cantitatea de peptid C scade rapid; s-a sugerat că producerea acestuia ar înceta la o glicemie de 0,22 mM/l. Inhibiția se menține încă 50 minute după normalizarea glicemiei și dispariția hiperinsulinismului exogen.

Reacția hipoglicemică antrenează așadar o adevărată „furtună endocrină". Dintre factorii hiperglicemianți propriu-ziși, catecolaminele și glucagonul par a avea rolul esențial (hormonul de creștere și cortisolul intervin prea lent). Suprimarea intervenției acestor factori nu modifică însă considerabil evoluția glicemiei. Este posibil ca ficatul să-și exercite rolul compensator sub influența unor factori nervoși sau endocrini încă necunoscuți (20).

Neuroglicopenia. Cunoașterea anomaliilor metabolice cerebrale din cursul hipoglicemiei este de cea mai mare însemnătate. Pînă în prezent această cunoaștere poate fi caracterizată drept fragmentară.

Stadializarea manifestărilor nervoase este prezentată în tabelul IV.2. Simptomele și semnele reflectă o deteriorare progresivă rostrocaudală a funcțiilor S.N.C., asemănătoare aceleia din encefalopatiile anoxice și toxice. Administrarea de glucoză face ca disfuncția neurologică să fie rapid reglementată. Dacă însă creierul a fost prea mult timp lipsit de glucoză, modificările tind să devină ireversibile.

Pe EEG se observă apariția de unde lente; cu cît mai severă este hipoglicemia, cu atît mai lentă este frecvența undelor. Nivelul glicemic de la care apare încetinirea undelor electrice este însă variabil (3).

Substratul biochimic, în mod normal glucoza, este singura sursă energetică a creierului și — în principiu — orice scădere a glucozei duce rapid la o disfuncție neuronală (6).

Tabelul IV.2

Stadializarea manifestărilor nervoase din hipoglicemie
(adaptat după Himwich, 1951)

Faza	Simptome și semne	Diferența A—V de O_2	EEG
1. Corticală	Dezorientare, vorbire incoerentă, percepție vagă, somnolență progresivă, lipsa de contact cu mediul	6,8	Activitate crescută a undelor lente, ritm alfa (8—13 cps).
2. Subcorticală-diencefalică	Incapacitate de a discrimina senzațiile și de a răspunde adecvat la stimuli specifici, comportament motor necontrolat. Supradescărcare simpatică cu tahicardie și dilatare pupilară		Activitate a undelor mai lente în banda theta.
3. Mezencefalică	Spasticitate tonică. Deviație neconjugată a ochilor. Reflexele plantare sînt anormale	2,6	Ritmuri delta de 1—4 cps.
4. Premiencefalică	Spasme ale extensorilor de la extremități, induse prin rotația capului		
5. Miencefalică	Comă cu respirație modificată și bradicardie. Pupilele sînt fixate și miotice. Hipotermie.	1,8	Foarte lentă, către plat.

Consumul normal de oxigen pentru 100 g creier este de 3,3 ml/minut. Cantitatea de glicogen din S.N.C. este evaluată la 2 g, iar consumul de glucoză al unui creier normal la 100 mg/minut. În ansamblu, creierul unui adult cheltuiește 1/5 din caloriile bazale. Scăderea glucozei produce scăderea consumului de oxigen cerebral.

Totuși, după cum subliniază Lubetzki și colab. (20), o serie de fenomene adaptative acționează pentru conservarea rezervelor energetice intracelulare, aceasta făcîndu-se probabil cu prețul unei reduceri a activității neuronale. Debitul sanguin cerebral și consumul de oxigen sînt relativ puțin modificate, chiar în hipoglicemii importante. Alte substraturi, în afara glucozei, sînt folosite. În timpul perioadei cît EEG înregistrează doar un aspect iritativ, rezervele energetice (sub forma compușilor fosfatici) sînt menținute. Există și ipoteza după care hipoglicemia realizează la nivel cerebral o depleție a compușilor fosfatici macroergici (3).

Responsabilitatea pentru convulsii și comă a mai fost atribuită tulburărilor hidroelectrolitice și — în mod deosebit — edemului cerebral.

Studiile de metabolism cerebral sînt în curs, extrapolarea datelor experimentale la om este hazardantă, astfel încît sîntem încă departe de înțelegerea în detaliu a substratului neurobiochimic al hipoglicemiei.

Axul simpatoadrenergic joacă un rol multilateral în „contrareglarea" unei hipoglicemii. Neuroglicopenia determină un răspuns hipotalamic, care, prin sistemul nervos simpatic, stimulează direct glicogenoliza hepatică și ieșirea adrenalinei din medulară. Ultima mărește acțiunea noradre-

Tabelul IV.3

Etiologia stărilor hipoglicemice, stabilită de Marks și Rose (1981)

I. *Cauze pancreatice*
   a) Insulinoame: benigne, maligne, microadenomatoză
   b) Hiperplazie insulară
   c) Sindrom pluriglandular
   d) Pancreatită
   e) „Nesidioblastoză" sau hiperinsulinism funcțional

II. *Hipoglicemia reactivă esențială*
   a) „Idiopatică"
   b) Provocată de alcool
   c) Postgastrectomie

III. *Boli hepatice și/sau renale*
   a) Boli hepatocelulare
   b) Nefropatii avansate
   c) Ficat de stază: insuficiență cardiacă

IV. *Neoplazii extrapancreatice*
   a) Tumori mezenchimale
   b) Carcinom hepatic primar
   c) Tumori suprarenaliene
   d) Carcinoame variate

V. *Boli endocrine*
   a) Insuficiență hipofizară generalizată sau specifică
   b) Insuficiență corticosuprarenală, congenitală sau dobîndită
   c) Hipotiroidism
   d) Insuficiență hipotalamică selectivă

VI. *Erori înnăscute ale metabolismului*
   a) Glicogenoze (boli ale glicogenului hepatic)
   b) Galactozemie
   c) Intoleranță ereditară la fructoză
   d) Gluconeogeneză defectuoasă

VII. *Hipoglicemii neonatale*
   a) Copii din mame diabetice (hiperinsulinism infantil temporar)
   b) Malnutriție intrauterină
   c) Sindromul Beckwith—Wiedmann

VIII. *Hipoglicemii „cetozice"*
   a) Secundare unor cauze identificabile
   b) „Idiopatice"

IX. *Hipoglicemii toxice*
   a) Agenți terapeutici hipoglicemianți (insulină, sulfonilureice)
   b) Alcool
   c) Alte medicamente
   d) Otrăvuri

X. *Cauze diverse*
   a) Boli ale sistemului nervos
   b) Deprivare glucidică prelungită (post)
   c) Efort excesiv (mai ales combinat cu anumite medicamente)
   d) Lactație (în anumite circumstanțe)
   e) Dializă

nalinei eliberată de terminațiile simpatice din ficat. Un astfel de răspuns integrat neurohormonal determină sporirea rapidă a eliberării hepatice de glucoză și astfel combate neuroglicopenia (3).

Etiologie. Sindromul hiperglicemic poate fi produs de diverse cauze. Criteriul etiologic este de fapt unul dintre cele mai folosite în clasificarea acestor entități (3; 8; 10; 21). În tabelele IV.3 și IV.4 sînt redate două astfel de clasificări recente.

Tabelul IV.4

Clasificarea clinicoetiologică a hipoglicemiilor
(modificată după Felig, 1980)

- I. *Hipoglicemii ce apar „à jeun"*
  - 1. Tumori sau hiperplazie beta-celulară
    - Adenom
    - Carcinom
    - Nesidioblastoză
  - 2. Tumori extrapancreatice
    - Nesecretante de insulină
      - $NSILA_S$ crescută
    - Secretante de insulină
  - 3. Deficiențe endocrine
    - Hipopituitarism
      - a) Panhipopituitarism
      - b) Deficiență izolată a hormonului de creștere
      - c) Deficiență izolată de ACTH
    - Hipocorticism
  - 4. Tulburări hepatice
    - Congenitale
      - Glicogenoze
      - Deficiențe ale enzimelor gluconeogenetice
    - Cîștigate
      - Necroză hepatică acută
        - Virală
        - Toxică
    - Insuficiența cardiacă congestivă severă
  - 5. Deficiență de substrat (alanină)
    - Sarcină
    - Hipoglicemia cetozică a copiilor
    - Uremie
    - Inaniție severă
  - 6. Diverse
    - Hipoglicemia insulinică autoimună
- II. *Hipoglicemii postprandiale*
  - 1. Alimentară
    - Postgastrectomie, gastrojejunostomie sau vagotomie și piloroplastie
    - Fără intervenții chirurgicale gastrointestinale
  - 2. Diabet timpuriu
  - 3. Hipoglicemia reactivă spontană (funcțională, idiopatică)
  - 4. Indusă de leucină
  - 5. Indusă de fructoză
- III. *Hipoglicemii induse*
  - 1. Iatrogene
    - Insulină
    - Sulfonilureice
  - 2. Artificiale
    - Insulină
    - Sulfonilureice
  - 3. Alcool
  - 4. Hipoglicină

Hipoglicemiile ce apar „à jeun" includ majoritatea hipoglicemiilor care se produc prin cauze organice. Ele pot rezulta în principiu din: a) un exces de insulină sau de substanțe *insulin-like;* b) deficiențe ale hormonilor de contrareglare; c) boli hepatice congenitale sau dobîndite; d) deficiență de substrat (10).

Tumorile și hiperplazia beta-celulară. Tumorile insulinosecretante (denumite în general „insulinoame") au început să fie recunoscute din 1927. Ele se întîlnesc la toate vîrstele, dar mai ales între 40 și 60 de ani. Nu există deosebiri legate de sex. Sînt totuși destul de rare; o estimare realistă pare să indice o frecvență mai mică de 1 la 100 000 pentru tumorile hiperfuncționale cu semnificație clinică (8).

Hiperplazia difuză a insulelor și nesidioblastoza reprezintă cauze de hipoglicemie mai frecvente la copii decît la adulți (termenul de „nesidioblastoză" a fost creat pentru proliferarea insulară difuză cu punct de pornire din epiteliul canaliculelor pancreatice) (11).

Se pare că nu există deosebiri calitative între celulele tumorale și celulele beta normale în ceea ce privește diferitele etape ale procesului de secreție și eliberare a insulinei. Anomalia principală a celulelor tumorale pare să fie legată de viteza crescută a acestui proces (20). O creștere a raportului proinsulină/insulină totală pare destul de caracteristică pentru insulinoame.

În unele tumori maligne s-au semnalat secreții hormonale atipice (ACTH, glucagon, gonadotrofină etc.).

Tumorile extrapancreatice, benigne sau maligne, de origine mezotelială, epitelială sau endotelială pot fi de asemenea cauze ale unor hipoglicemii severe. Patogeneza hipoglicemiilor care însoțesc aceste tumori este complexă și multifactorială (3; 8; 20). Din punct de vedere metabolic, se poate întîlni: un consum exagerat de glucoză; un deficit al producției hepatice de glucoză (prin perturbări ale glicogenolizei, gluconeogenezei, iar uneori prin distrugere de parenchim hepatic); tulburări ale lipolizei și cetogenezei. Aceste trei tipuri de modificări metabolice sînt asociate sau izolate. Hormonii de contrareglare par să aibă o acțiune diminuată. În schimb, se discută mult posibilitatea secretării de către tumori a unor substanțe cu acțiune hipoglicemiantă; dintre acestea se bucură de atenție în prezent NSILA („non suppressible insulin-like activity"). La un număr de cazuri, s-au găsit concentrații crescute de NSILA_S (fracțiunea solubilă în acidalcool a NSILA) și de NSILA_P (fracțiunea precipitată de acidalcool). Acești hormoni — cu o fiziologie încă puțin cunoscută — au proprietăți metabolice apropiate de ale insulinei și ar putea explica perturbările menționate mai sus. Există totuși un număr apreciabil de cazuri în care acești factori nu sînt crescuți.

Deficiențele endocrine constituie de asemenea cauze importante, deși nu foarte frecvente, ale hipoglicemiilor (21). Hipopituitarismul global, cauzat de leziuni hipofizare diverse, poate realiza valori glicemice mici, care răspund la insulina exogenă. Copiii cu deficiență izolată a hormonului de creștere au hipoglicemie *à jeun* și postprandială reactivă. Deficiența de ACTH se însoțește de asemenea de hipoglicemie.

Bolnavii cu insuficiență corticosuprarenală tind să aibă valori glicemice în jurul a 60 mg% și sînt foarte vulnerabili la acțiunea unor factori hipoglicemianți suplimentari. Cauza majoră a glucopeniei este o gluconeogeneză redusă printr-un deficit de aminoacizi glucogenici circulanți. Concomitent, se înregistrează și o reducere a activității enzimelor gluconeogenetice din ficat. Tratamentul substitutiv cortizonic contribuie la reversibilitatea acestei glucopenii.

Se mai discută eventuale conexiuni între hipoglicemii și hipoglucagonemie, tulburări tiroidiene și alte dezordini endocrine.

Tulburările hepatice. Manifestări hipoglicemice apar într-o serie de boli hepatice congenitale și dobîndite.

Dintre cele congenitale sînt de menționat în mod deosebit glicogenozele. Hipoglicemii apar în glicogenozele de tip I, III, V și IX; acestea, împreună cu tipul IV, constituie grupul glicogenozelor hepatomegalice (21). Tipul I (sau boala hepatorenală von Gierke), care are la bază deficiențe de glucozo-6-fosfatază, este cea mai frecventă. Deși enzima respectivă este esențială atît pentru glicogenoliză, cît și pentru gluconeogeneză, gradul de hipoglicemie observat în absența ei este variabil (3). În cazurile cele mai severe, hipoglicemii profunde și acidoza pot fi prezente încă din primele zile de viață, moartea putînd surveni rapid. Există însă și copii cu hipoglicemii asimptomatice; lipsa de simptome se explică prin capacitatea creierului nou-născutului de a folosi corpii cetonici în locul glucozei.

Hipoglicemii se întîlnesc și în deficiența de glicogensintetază, în care anomalia primară pare a fi a sintezei, mai degrabă decît a degradării glicogenului. În aceasta, hepatomegalia lipsește. Hipoglicemii rare mai apar într-un grup heterogen de glicogenoze, în care nu este demonstrabilă nici un fel de anomalie enzimatică (21).

Deficiențele enzimelor gluconeogenetice pot genera alte sindroame hipoglicemice. Sînt situații rare, care apar sporadic ori sînt determinate genetic (8). Dintre acestea, cea mai bine conturată este deficiența de fructozo-1,6-difosfatază, în care copiii prezintă hipoglicemie, acidoză lactică, cetonemie. Tot aici se încadrează deficiențele de piruvatcarboxilază și de fosfoenolpiruvatcarboxilază. Hipoglicemii prin perturbarea gluconeogenezei secundare altor erori metabolice apar în boala urinei cu miros de „sirop de arțar", aciduria metilmalonică și aciduria glutarică tip II (21).

Hepatopatiile dobîndite obișnuite, de intensitate medie, se asociază mai rar cu manifestări hipoglicemice. Mann și Magath (cit. de 3) au arătat că tulburări ale homeostaziei glucidice, apar abia cînd cca 80% din ficat a fost distrus sau înlăturat. Astfel de distrugeri hepatocelulare masive și rapide pot fi determinate de substanțe toxice: tetraclorură de carbon, fosfor, cloroform, halothan, uretan ș.a. O hepatită acută fulminantă poate avea același efect. Bolnavii cu kwashiorkor pot sfîrși prin hipoglicemii severe. În toate aceste situații, hipoglicemia se datorează scăderii eliberării hepatice de glucoză, datorită atît unei reduceri a glicogenolizei, cît și a gluconeogenezei.

Hipoglicemiile ce pot apărea la bolnavi cu insuficiență cardiacă congestivă severă au fost atribuite tot unor lezări hepatice, dar este posibil să intervină și alte mecanisme.

Deficiența de substrat. „Hipoglicemia cetozică a copiilor" este cea mai comună formă de hipoglicemie în mediul infantil, se manifestă între 18 luni și 5 ani și se remite spontan înainte de 8 sau 9 ani (3). Triada caracteristică cuprinde: convulsii, hipoglicemie, cetonurie. Apare de obicei în corelație cu o boală acută. S-au constatat valori mai scăzute ale nivelului alaninei față de normal, iar perfuzia cu alanină duce la remedierea valorilor glicemice. Cauza acestei scăderi a alaninemiei bazale nu a fost încă precizată; în principiu, este vorba de un defect subclinic prezent încă de la naștere, care devine manifest în infecții sau în alte condiții ce determină o scădere a aportului alimentar.

Hipoglicemiile infantile reprezintă o problemă specială. Frecvența diferitelor tipuri variază mult, în funcție de clasificările utilizate și de experiența diferitelor centre pediatrice (21). Hipoglicemiile cetozice reprezintă circa o treime din cazuri. O altă treime este dată de hiperinsulinism, iar alta cuprinde o gamă largă de erori metabolice congenitale de endocrinopatii, intoxicații, infecții și tumori.

În insuficiența renală cronică, în care există tulburări ale metabolismului glucidic, apar hipoglicemii spontane și se notează o falsă „ameliorare" a diabetului în paralel cu deteriorarea stării renale. S-au notat în plasma acestor pacienți un deficit de STH și o creștere de glucagon. Un mecanism mai important pare să fie un deficit de alanină (legat de aportul proteic limitat), cu reducerea consecutivă a gluconeogenezei.

În cursul sarcinii normale, valorile bazale ale glucozei plasmatice scad progresiv. Sarcina normală este de asemenea caracterizată prin valori joase ale alaninei circulante. Postul duce la o scădere și mai mare atît a glicemiei, cît și a alaninemiei. Nu se cunoaște încă o explicație satisfăcătoare pentru reducerea alaninei și a gluconeogenezei. Manifestările de neuroglicopenie sînt totuși rare în cursul sarcinii și apar numai în condiții de post prelungit.

Inaniția (chiar și în afara sarcinii) și malnutriția de diferite tipuri reprezintă de asemenea circumstanțe de apariție a unor episoade hipoglicemice.

Cauze diverse. Mai recent, s-a sugerat o legătură între hipoglicemii și autoimunitate. Din 1970 au început să fie raportate cazuri rare — apărute mai ales în Japonia — de hipoglicemie asociată cu autoanticorpi antiinsulinici la subiecți care nu făcuseră niciodată insulină (14). Manifestările clinice, inclusiv coma, pot surveni pe nemîncate, dar mai des postprandial. Curba hiperglicemiei provocate este în general de aspect diabetic, dar cu reacție hipoglicemică excesivă. O substanță necunoscută leagă insulina în plasmă și face ca dozarea insulinemiei să fie neinterpretabilă. Acea substanță s-a dovedit a fi un anticorp, ce precipită doar cu ser anti-IgG. Structura sa este omogenă, cu lanțuri ușoare numai de tip Kappa, altfel decît la anticorpii antiinsulinici obișnuiți (20). Scăderea glicemică se explică astfel: în stare bazală, cea mai mare parte a insulinei este legată de autoanticorpi, ceea ce face să nu existe hipoglicemie încă; sub influența alimentației, se eliberează insulină, care este captată de anticorpi; creșterea glicemică excesivă induce o suprastimulare betacelulară; după saturarea anticorpilor, insulina — în stare liberă — își poate exercita acțiunea și determină o hipoglicemie secundară. Asupra originii acestor autoanticorpi nu există încă un acord: ei ar putea să apară în contextul unei afectări generale autoimune ori — mai degrabă — s-ar datora folosirii în Japonia a anumitor medicamente ce declanșează reacții autoimune secundare.

Mai rar, s-au descris hipoglicemii în asociere cu prezența de autoanticorpi față de receptorul insulinic sau față de celulele insulare pancreatice (21).

Hipoglicemia mai poate fi indusă în anumite condiții prin efort fizic. Se știe că travaliul muscular necesită asimilare crescută de glucoză de către mușchi, care este compensată printr-o sporire a eliberării hepatice de glucoză. În prima parte a efortului, sînt mobilizate rezervele hepatice. După 4 ore, aceste rezerve sînt mult diminuate și 48% din eliberarea de glucoză se datorează gluconeogenezei. Glucagonul pare să joace un rol important în adaptarea metabolică la efort. Un efort muscular prelungit și de mare intensitate poate face ca mecanismele compensatorii să fie depășite și nivelul glucozei plasmatice să scadă. Dacă la subiecții sănătoși situația este mai rară, în schimb la diabeticii insulinodependenți efortul reprezintă una din cauzele fundamentale ale hipoglicemiilor.

Hipoglicemiile postprandiale. Grupul acesta este ceva mai puțin numeros decît precedentul.

Hipoglicemia alimentară. Un număr de persoane la care s-a stabilit diagnosticul de hipoglicemie reactivă esențială în urma unui test de toleranță pe cale orală demonstrează un răspuns insulinemic excesiv la glucoza orală, dar normal sau subnormal la glucoza administrativă i.v. Acești pacienți sînt de obicei operați pentru ulcer peptic sau alte boli ale tractului gastrointestinal, însă există și o mică proporție fără astfel de antecedente. Este posibil ca ei să aibă o tulburare funcțională în ceea ce privește unul sau mai mulți hormoni gastrointestinali insulinostimulanți, aspect care nu a fost încă total confirmat (21).

Bolnavii care au suferit o gastrectomie, gastrojejunostomie sau vagotomie și piloroplastie prezintă o creștere anormală a glucozei plasmatice într-un interval de 35—65 minute după o încărcare glucidică, urmată de o scădere importantă, astfel încît după 95—215 minute se pot întîlni adeseori valori sub 50 mg%. Valorile insulinei plasmatice cresc de asemenea excesiv și această creștere este paralelă la început cu aceea a glucozei; există o corelație între această sporire precoce a insulinemiei și importanța scăderii glicemice de mai tîrziu. Deși aproape toți cei operați prezintă hipoglicemie la proba de încărcare, numai 5—50% au și manifestări de neuroglicopenie (3). Uneori simptomatologia este gravă, mergînd pînă la comă sau manifestări neuropsihice din cele mai diverse. Hipoglicemia alimentară este produsă în aceste circumstanțe de golirea gastrică rapidă și de absorbția rapidă din intestinul subțire a glucidelor ingerate. Hiperglicemia și hiperinsulinemia induse astfel conduc la hipoglicemia ulterioară. Procedeele chirurgicale care implică pilorul modifică deci absorbția de glucoză și insulinosecreția.

Uneori, manifestările hipoglicemice pot fi confundate cu acelea ale sindromului „dumping". Cam la 30—60 minute după masă, mulți din bolnavii care au suferit rezecții gastrice sau piloroplastie, prezintă senzație de plenitudine epigastrică, grețuri, slăbiciune, palpitații etc. Sindromul este produs printr-o distensie jejunală datorată unei creșteri rapide a osmolarității în lumenul intestinului și a unui transfer lichidian. Sînt implicați, de asemenea, o serie de factori ce cresc peristaltismul și determină reacții vasomotorii, cum ar fi peptidele intestinale, serotonina, compuși cu activitate *kinin-like* etc. (8).

Hipoglicemia alimentară apare și în absența unor intervenții chirurgicale gastrointestinale, ca de pildă la bolnavii cu ulcer gastric sau duodenal, dar și în afara acestora, la care se observă, la fel, o absorbție rapidă de glucoză și hiperinsulinemie. O explicație încă neconfirmată ar fi golirea gastrică rapidă și o eliberare sporită de „hormoni intestinali“ ce stimulează eliberarea de insulină.

Diabetul timpuriu. În fazele precoce ale diabetului de maturitate, la obezi în special, se pot întîlni manifestări hipoglicemice la 3—5 ore după mese, inclusiv cu simptome de neuroglicopenie. Curba glicemică se prezintă astfel: *à jeun* concentrații normale sau ușor crescute; după prînz, valorile cresc încet, ating un maxim ce se menține 1/2—1 oră și apoi coboară treptat spre hipoglicemie. Această glucopenie a fost atribuită unor valori insulinemice înalte; dar s-a arătat că nu există deosebiri din punct de vedere al insulinosecreției între cei cu și fără glucopenie (3). Se mai discută modificări ale sensibilității tisulare la insulină sau la alți hormoni (catecolamine). Cu timpul, intoleranța la glucoză se accentuează și manifestările hipoglicemice dispar.

Hipoglicemia reactivă spontană (funcțională sau vagotonică sau idiopatică) este un subiect dintre cele mai discutate (21). Noțiunea a fost introdusă în 1924 de Harris, care a descris apariția unor hipoglicemii postprandiale la un grup de indivizi emotivi, labili din punct de vedere psihic și care prezentau o mulțime de „acuze“ (în special astenie, fatigabilitate, amețeli etc.). Alți autori au confirmat existența sindromului și l-au atribuit unui hiperinsulinism secundar, unui tonus vagal crescut (3; 8).

Un diagnostic de hipoglicemie postprandială idiopatică necesită corelarea unor simptome sugestive de neuroglicopenie (mai ales senzație de foame, transpirație, palpitații, piloerecție și iritabilitate) cu o glucopenie demonstrată biochimic. Se folosește testul de toleranță la glucoză pe cale orală cu o durată de 5—6 ore. Lucrurile se complică însă datorită faptului că o scădere a glicemiei este normală după o hiperglicemie indusă prin proba de încărcare *(rebound hypoglycaemia)* (21). La aproape un sfert din populația sănătoasă se pot găsi valori sub 50 mg⁰/₀ dacă se caută cu atenție, din oră în oră, pînă la 5 ore de la încărcare. Ocazional, chiar valori de 35 mg⁰/₀ pot apărea la indivizi sănătoși și fără manifestări neuroglicopenice (5). Așadar, definiția hipoglicemiei reactive este încă în discuție. Marks (1981) sugerează ca termenul să fie folosit pentru valori ale glucozei în sîngele venos total de 2,2 mmol/l (40 mg⁰/₀) sau mai puțin, iar în plasma venoasă de 2,5 mmol/l (45 mg⁰/₀) sau mai puțin, apărute într-un interval de 6 ore de la ingerarea stimulului hiperglicemic. În schimb, Johnson și colab. (cit. de 21) consideră că nu este nevoie de testul de toleranță la glucoză pe cale orală și că diagnosticul trebuie să se bazeze pe demonstrarea unei valori a glucozei plasmatice sub 2,5 mmol/l, concomitent cu simptomatologia spontană.

Hiperinsulinismul nu este constant la subiecții cu hipoglicemie funcțională verificată (3). La aceștia, modelul insulinosecreției este eterogen. Obezii, dar și neobezii cu hipoglicemie idiopatică au o întîrziere în secreția insulinică, comparativ cu martorii. Atît glucopenia ca atare, cît și simptomele neuroglicopenice nu sînt încă explicate corespunzător (3; 8).

Hipoglicemia prin leucină apare în primele 6 luni de viață. Simptomatologia se declanșează după un prînz proteic. Administrarea de leucină i.v. (75 mg/kgcorp) duce la scăderea glicemiei cu 50% din valoarea bazală în 20—45 minute. Defectul molecular nu este cunoscut. Copiii pot rămîne cu sechele neuropsihice. La 5—6 ani, sensibilitatea la leucină dispare și valorile glicemiei revin la normal (3).

Hipoglicemia prin fructoză apare în cadrul intoleranței ereditare la fructoză, cu manifestări uneori severe declanșate de ingerarea de alimente ce conțin fructoză; ea poate fi reprodusă cînd se administrează fructoza i.v. Această entitate nu trebuie confundată cu fructozuria esențială, mai benignă și fără episoade hipoglicemice.

Hipoglicemia prin galactoză se întîlnește la copiii cu galactozemie prin deficit de galactozo-1-fosfaturidiltransferază.

Hipoglicemiile induse sînt datorate unor agenți hipoglicemianți, în majoritate medicamente.

Hipoglicemiile iatrogene. Cele mai frecvent întîlnite în practica actuală sînt hipoglicemiile produse de terapia insulinică în cadrul diabetului tip I (insulinodependent). Ele îmbracă o mare diversitate de forme, începînd de la unele complet asimptomatice și pînă la come profunde, ce pot duce la exitus sau la sechele grave. Ele ridică numeroase probleme bolnavilor, familiilor acestora și medicilor curanți și prevenirea lor constituie unul din obiectivele majore ale tratamentului antidiabetic (12; 22; 23; 24; 27).

Factorii care predispun la hipoglicemie în cadrul diabetului de tip I, sînt, în principiu, următorii (21):

1. Insuficienta anticipare, în primele stadii de tratament, a scăderii nevoilor insulinice care urmează după: a) stabilirea controlului metabolic; b) reducerea greutății corporale; c) modificarea dietei; d) eradicarea infecțiilor; e) „grăbirea“ tratamentului, în scopul obținerii unor rezultate rapide.

2. Efortul fizic necontrolat, brusc, fără o reducere concomitentă a dozelor de insulină sau o creștere a glucidelor; acest factor este în mod deosebit valabil pentru copii și tinerii diabetici.

3. Insuficiența aportului glucidic, care rezultă din: a) o alimentație inadecvată, inclusiv printr-o instruire inadecvată a pacientului; b) un interval prea lung între mese sau de la injecția de insulină pînă la masă; c) vărsături; d) tranzit intestinal rapid cu absorbție perturbată.

4. Supradozarea insulinei, factor valabil mai ales la persoanele vîrstnice, cu tulburări de vedere sau de comportament sau cînd se înlocuiesc preparatele insulinice din propria inițiativă a pacientului.

5. Introducerea unor preparate insulinice înalt purificate (de ex. tipurile MC. Novo) fără o revizuire și reducere a dozelor și fără o urmărire suficientă clinicobiologică.

6. Schimbarea locului de injecție, dintr-o zonă fibrozată și tumefiată într-o zonă cu absorbție normală; chiar numai schimbarea locului de injecție din partea superioară în partea inferioară a unui membru, efortul muscular crescut al membrului în care se face injecția, sau una sau alte circumstanțe ce duc la modificarea condițiilor circulatorii și metabolice locale pot fi operante.

7. Apariția unor noi boli debilitante; o atenție deosebită trebuie acordată acelor afecțiuni care au ele însele tendință la hipoglicemie, cum sînt boala Addison, hipopituitarismul sau hipotiroidismul; insulinomul

poate să apară și el la diabetici, asocierea este rară; insuficiența renală, în care sensibilitatea la insulină crește, se întîlnește însă foarte frecvent (datorită nefropatiei diabetice).

8. Remisiunile spontane.

9. Folosirea unor medicamente și a alcoolului care potențează acțiunea hipoglicemiantă (tabelul IV.5).

Tabelul IV.5

Exemple de substanțe medicamentoase cu acțiune hipoglicemiantă secundară

Substanțe care potențează insulina	Substanțe care potențează sulfonilureicele	Substanțe cu acțiune independentă
Alcool etilic	Sulfizoxazol	Acid paraaminobenzoic
Propranolol*	Sulfafenazol	Haloperidol
Oxitetraciclină	Sulfadimidină	Propoxyphene
Acid etilendiaminotetra-acetic	Bishidroxicumarină	Clorpromazină
Mangan	Fenilbutazonă	Salicilați
Mebanazine		Paracetamol
		Triptofan și I.M.A.O.

*Acțiunea complexă și aparent contradictorie a propanololului va fi discutată la subcapitolul de terapeutică.

10. Menstruația.

Un aspect care trebuie reamintit este așa-numitul „efect Somogyi". Este vorba, în esență, de rolul hipoglicemiilor insulinoinduse drept cauză importantă de dezechilibru diabetic. Hipoglicemiile respective sînt adesea asimptomatice, astfel încît hiperglicemiile consecutive și insulinorezistente pot să nu apară corelate cu ele. Unele variații ale glicemiei sînt de natură să atragă atenția: a) fluctuații mari ale glicemiei, frecvent nelegate de mese; b) glicozurii excesive, transpirație nocturnă, cefalee matinală; c) fluctuații mari ale glicozuriei și cetonuriei zilnice: perioadele de glicozurie crescută alternează cu cele aglicozurice. Explicația fenomenului Somogyi rezidă în activarea de către hipoglicemie a mecanismelor de contrareglare, incluzînd eliberarea hormonilor respectivi și stimularea sistemului nervos vegetativ. Mai recent, s-a sugerat că reglarea la un nivel mai jos a receptorilor insulinici din mușchi și alte țesuturi periferice ca răspuns la hiperinsulinemia iatrogenă tranzitorie ar putea duce la o stare de insulinorezistență temporară. Efectul Somogyi trebuie recunoscut la timp; el impune reducerea treptată a dozelor de insulină și nu creșterea lor, așa cum ar fi tentat să facă un practician neavizat (21).

Antidiabeticele orale, folosite în terapeutica diabetului de tip II (insulinoindependent) pot provoca și ele hipoglicemii, care sînt de obicei mai rare și mai puțin grave decît cele insulinice. Cele mai frecvente reacții hipoglicemice apar după derivatele sulfonilureice de tipul Glibenclamid și Clorpropamid, mai puțin după Tolbutamid. Biguanidele nu dau astfel de incidente decît în doze foarte mari sau în alte condiții speciale. Din punct de vedere clinic, trebuie subliniată existența manifestărilor hipoglicemice atipice, cu dificultăți de recunoaștere și interpretare. La bolnavii vîrstnici, se impune o atenție deosebită din cauza interrelației strînse dintre hipoglicemie și deficiențele vasculare. În tabelul IV.5 sînt prezentate și alte medicamente care posedă proprietăți hipoglicemiante; ele pot acționa singure sau potențînd medicația antidiabetică (25).

Hipoglicemiile artificiale. Se pot ivi situații anormale, cînd insulina sau alți agenți hipoglicemianți sînt folosiți în afara indicațiilor și controlului medical, de către persoane dezechilibrate sau rău intenționate. Uneori, aceste medicamente sînt utilizate în încercări de sinucidere sau chiar pentru tentative criminale.

Alcoolul. După Marks (21) se pot contura actualmente patru tipuri de hipoglicemii alcoolice:

1. Hipoglicemia *à jeun* indusă de alcool este starea cea mai severă și mai bine cunoscută.
2. Hipoglicemia iatrogenă potențată de alcool (de ex. la diabeticii tratați cu insulină sau sulfonilureice).
3. Hipoglicemia reactivă la alcoolici.
4. Hipoglicemia reactivă indusă de alcool (chiar la subiecți normali).

Cei mai vulnerabili sînt desigur alcoolicii cronici denutriți. La aceștia acționează un cumul de factori (4; 20): a) o reducere a glicogenolizei prin lipsa de glicogen hepatic *(à jeun)* sau inhibarea eliberării sale; b) o saturare a căii normale de oxidare a alcoolului (calea alcooldehidrogenazei), care nu poate prelua decît 60—80 mg alcool pe kgcorp și pe zi; c) o reducere severă a glucogenezei, explicată prin absența de NAD disponibil: tot NAD a fost redus la $NADH_2$ pe calea alcooldehidrogenazei și se împiedică astfel metabolizarea normală a precursorilor gluconeogenetici; gluconeogeneza este perturbată de asemenea prin reducerea captării hepatice și scăderea disponibilității unor precursori cum ar fi alanina; d) o insuficiență a căii catalazice. Ar putea să mai existe încă un mecanism: creșterea consumului periferic de glucoză (20).

Hipoglicina. În Jamaica, s-au observat hipoglicemii profunde, însoțite de vărsături, hipotensiune, prostrație etc., la copii subnutriți, care au ingerat fructe necoapte de „Blighia sapida“. Agentul hipoglicemiant extras din aceste fructe este hipoglicina (metilenciclopropilalanină). S-a găsit și un analog experimental: acidul 4-pentenoic. Ea acționează prin interferarea oxidării acizilor grași, limitînd astfel energia necesară pentru gluconeogeneză (3; 8; 21).

Plante cu acțiune hipoglicemiantă de mai mică intensitate există și în zona noastră geografică.

Morfopatologie. Hipoglicemiile organice pancreatice includ următoarele aspecte: 1) nesidioblastoza, care reprezintă o proliferare celuloinsulară difuză cu pornire din epiteliul canalicular; 2) hiperplazia beta-celulară difuză; 3) microadenomatoza; 4) adenoamele beta-celulare; 5) carcinoamele (8). Circa 90% din formațiunile tumorale sînt benigne. Ele sînt multiple în mai puțin de 8% din cazuri. Diametrul mediu al tumorii este 10—15 mm, dar se pot găsi și adenoame sub 1 mm. Distribuția este asemănătoare ca frecvență în capul, corpul și coada pancreasului.

Circa 10% din tumorile insulinosecretante sînt maligne și dau metastaze mai des în ficat și ganglionii limfatici regionali. Diferențierea histologică dintre adenom și carcinom poate fi dificilă; diagnosticul de malignitate necesită evidențierea unei invazii capsulare sau a extensiei extrapancreatice.

Nesidioblastoza şi hiperplazia beta-celulară sînt rare; ele se întîlnesc mai frecvent la copii (3; 8; 21).

Studiind 38 cazuri de insulinoame operate, Creutzfeld şi colab. (1) au deosebit patru tipuri histologice. La 18 cazuri, s-a observat că aproape fiecare celulă conţinea granule beta tipice (tipul 1). La alte 11 cazuri, unele din celule conţineau granule beta tipice, pe cînd altele conţineau granule atipice, diferite de acelea ale celulelor A, B, D şi PP normale (tipul 2). La 5 cazuri, s-au observat numai granule atipice (tipul 3). La 4 cazuri (între care şi singurele două carcinoame din grup), tumorile erau virtual agranulare, dar arătau toate semne ultramicroscopice de înaltă funcţionalitate (tipul 4).

Tumorile hipoglicemiante extrapancreatice sînt de origine mezotelială, epitelială sau endotelială, atît benigne cît şi maligne. Printre cele de origine mezotelială se află fibrosarcoame, leiomiosarcoame şi rabdomiosarcoame. Tumorile pot fi localizate în torace, spaţiul retroperitoneal sau în pelvis. Alte neoplazii ce se pot asocia cu hipoglicemia sînt carcinoamele primare hepatice, carcinoamele glandei corticosuprarenale, carcinoamele gastrointestinale şi cele bronhogenice. Unele dintre formaţiunile mezenchimale se diferenţiază dificil la microscop de carcinoamele metabolice ale celulelor insulare. Mai caracteristice ar fi dimensiunile foarte mari ale acestor tumori (2—20 kg) şi creşterea lentă. Pacienţii sînt de obicei vîrstnici. Hipoglicemia este înlăturată prin rezecţia sau iradierea masei tumorale, dar reapare cînd se produc metastaze (3).

Tabloul clinic. Manifestările clinice ale hipoglicemiilor sînt în general extrem de variate, nespecifice, datorate disfuncţiei cerebrale, nu apar obligatoriu cînd nivelul glucozei sanguine este scăzut şi nici nu sînt totdeauna rezultatul acestei scăderi (21). Semiologia hipoglicemiilor se află sub dependenţa a numeroşi factori, între care tipul constituţional al pacientului, reactivitatea sa, modul de apariţie şi durata accesului hipoglicemic etc. (22).

Cînd scăderea glicemiei este rapidă, au loc descărcări secundare catecolaminice, al căror scop este de a compensa hipoglicemia prin creşterea glicogenolizei hepatice. Aceste descărcări determină semne neurovegetative deosebite. Dacă hipoglicemia se instalează progresiv, în cîteva ore, semnele sînt, în general, de tip cerebral, traducînd neuroglicopenia. Dacă hipoglicemia este cronică, persistînd în cea mai mare parte a nictemerului, manifestările esenţiale neuropsihice pot fi înşelătoare prin insidiozitate, caracterul şi durata lor. Tabelul IV.6 prezintă o sinteză asupra simptomelor şi semnelor întîlnite în sindroamele hipoglicemice.

Hipoglicemiile acute. După gravitate se deosebesc hipoglicemii uşoare, medii şi grave.

Hipoglicemiile uşoare reprezintă un incident obişnuit aproape la toţi diabeticii insulinodependenţi. Se caracterizează prin apariţia, la un interval oarecare de la administrarea insulinei (şi în circumstanţele descrise mai înainte), a unei senzaţii de foame imperioasă, întovărăşită de o stare generală de rău, uneori precedată de senzaţie de ameţeli, transpiraţii profuze, frisonete sau chiar frisoane, accese de vertij. Bolnavul se plînge de o oboseală inexplicabilă. Concomitent pot să apară şi tulburări vasomotorii: roşeaţă sau paloare a feţei, tahicardie, transpiraţii, instabilitate ten-

Tabelul IV.6

Simptome şi semne întîlnite în hipoglicemie, la adulţi şi copii
(modificat după Ensinck şi Williams, 1981)

La adulţi		La copii
Adrenergice	Neuroglicopenice	
Tremurături	Cefalee	Tremor
Nervozitate	Slăbiciune	Cianoză
Foame	Diplopie	Convulsie
Transpiraţie	Confuzie	Apnee
Palpitaţii	Amnezie	Tahipnee, tulburări respiratorii
Tahicardie	Incoordonare	Ţipăt slab
	Pareze şi „atacuri" cerebrale	Lipsă de vioiciune
	Comă	Refuzul hranei
		Rotirea ochilor

sională. Toată simptomatologia cedează prin administrarea de glucide (ex. ingestia unei bucăţele de zahăr).

Hipoglicemiile medii. Simptomele descrise mai sus sînt mult mai accentuate şi se asociază cu alte tulburări neuropsihice. Apar crampe, parestezii ale extremităţilor, senzaţii vertigioase, tremurături, cefalee, accese migrenoase etc. Se întîlnesc modificări de comportament: jovialitate excesivă cu agitaţie, uneori incoerenţă, simulînd beţia; alteori stare depresivă bruscă, cu tendinţă melancolică, mutism, negativism, refuz al alimentaţiei. Frecvent se pot asocia semne senzoriale de ordin vizual, dificultate de acomodare sau diplopie pasageră.

Hipoglicemiile grave au, de obicei, ca expresie clinică, coma hipoglicemică.

Deşi mai frecvent se instalează rapid, ea poate fi uneori precedată de o perioadă relativ scurtă de astenie, senzaţie de foame imperioasă, transpiraţii reci, tremurături, frisoane, uneori diplopie, tulburări psihice, senzitive sau motorii. Această simptomatologie prodromală este capricioasă şi nu permite totdeauna un diagnostic precoce.

Coma hipoglicemică este de intensitate variabilă. În cele mai multe cazuri, este o comă profundă, cu abolirea completă a cunoştinţei. Bolnavul este palid sau congestionat, acoperit de transpiraţii reci, cu respiraţie stertoroasă sau Cheyne-Stokes, tahicardie cu hipertensiune arterială, adeseori hipotermic.

Simptomatologia neurologică este polimorfă: clonus, mici secuse, crize focale de tip jacksonian sau convulsii generalizate, ultimele mult mai frecvente la copii sau la sugari. Ele pot fi uneori precedate de apnee cu cianozarea bolnavului. Nu se însoţesc de o succesiune tonicoclonică şi nici de incontinenţă urinară, ca în crizele cu caracter epileptiform, adesea dificil de diferenţiat. Pe lîngă convulsii, se pot întîlni contracturi puternice, care încleştează muşchii maxilarului, realizînd un trismus ce poate fie să rămînă izolat, fie să se integreze într-un tablou de agitaţie extremă sau de hipertonie difuză pseudotetanică. Reflexele osteotendinoase sînt exagerate, semnul Babinski este prezent bilateral, se observă uneori paralizii de origine centrală, hemiplegii sau monoplegii, ce pot constitui frecvent surse de eroare (punînd în discuție un accident vascular cerebral). Caracteristică acestor paralizii este regresiunea rapidă și totală după revenirea bolnavului la normal. Pupilele sînt normale sau în midriază. Într-un stadiu avansat al comei, reflexele corneene pot dispărea.

Hipoglicemiile cronice se mențin timp îndelungat, fie datorită specificului bolii respective, fie din cauza unei interpretări necorespunzătoare și a unui tratament incorect (22; 28).

Manifestările psihice sînt confundate adeseori cu acelea întîlnite în nevroze, isterie, alcoolism, tumori cerebrale, comițialitate, demență etc. Uneori, bolnavii sînt iritabili, prezintă idei depresive, fatigabilitate, anxietate, cenestopatii. Alteori, apar stări delirante, manifestări paranoice sau perioade de confuzie mentală ori amnezie totală. Cînd evoluția durează de mai mulți ani, se remarcă o deteriorare mentală progresivă, ce poate duce la demență severă. Aportul de glucoză în astfel de cazuri este fără rezultat. Recuperarea este incompletă, chiar după înlăturarea cauzei.

Manifestările neurologice îmbracă și ele aspecte diverse: accidente paretice, ca hemiplegii, paralizii izolate ale unui membru, excepțional tetraplegii, dizartrie, diplopie consecutivă unei paralizii oculare. Paraliziile se pot asocia cu convulsii. Acestea din urmă apar sub formă localizată sau generalizată: uneori sînt simple mișcări de tip coreoatetozic, iar alteori iau aspectul unui sindrom parkinsonian. Se mai observă trismus și alte tipuri de contracturi.

Pe electroencefalogramă apar semne de suferință difuză, uneori ca anomalii în focar.

Manifestări cardiovasculare. Angina pectorală este o manifestare bine cunoscută în hipoglicemia iatrogenă; poate de asemenea să apară în hipoglicemia spontană, uneori chiar ca simptom revelator. Criza anginoasă se produce din cauza unor cerințe metabolice crescute induse de scăderea glicemică, în condițiile în care cordul este deja afectat de o coronaropatie. Și la subiecții normali pot să apară pe ECG modificări ale segmentului *ST* și undei *T* în timpul unei hipoglicemii insulinice. S-a mai discutat contribuția hipopotasemiei ce însoțește administrarea de insulină; totuși, ca explicație fundamentală, angorul hipoglicemic reprezintă consecința directă a hiperactivității nervoase simpatice (21; 22).

Substanțele adrenergic-blocante afectează răspunsul cardiovascular la hipoglicemie în mod diferit, după selectivitate și dozaj. La subiecți netratați, hipoglicemia acută insulinică determină o creștere a frecvenței cardiace, o scădere a presiunii sanguine diastolice și un efect impredictibil asupra presiunii sanguine sistolice. La subiecții tratați cu propranolol (sau solatolol), un grad similar de hipoglicemie poate încetini frecvența cardiacă suficient pentru a produce sincopă. Se remarcă, de asemenea, o creștere atît a presiunii diastolice, cît și a celei sistolice, datorată probabil stimulării alfa-adrenergice neinhibate a mușchiului neted arteriolar; aceasta poate fi și ea suficient de severă pentru a determina, în unele cazuri, o perturbare permanentă a sistemului vascular. Beta-blocantele cu cardioselectivitate sporită (metopropolol, acebutolol și atenolol) reduc dar nu suprimă complet creșterea frecvenței cardiace din hipoglicemie și cauzează, cel mult, doar o ridicare modestă a presiunii diastolice (17; 21).

Examene de laborator. Investigarea unei manifestări hipoglicemice spontane cuprinde în principiu două faze: prima de recunoaştere şi demonstrare biochimică a hipoglicemiei drept cauză a simptomelor respective; a doua de identificare şi diagnostic diferenţial al formelor etiologice. În practică, cele două faze se desfăşoară în bună parte concomitent (21). Un plan de investigaţie este propus în tabelul IV.7.

Măsurarea glucozei sanguine este testul definitoriu. Marks şi Rose (1981) subliniază că nu se poate face încă o distincţie foarte clară între ceea ce trebuie considerat „normal" şi „anormal" în valorile glicemiei. Valori *à jeun* între 3,0 şi 5,0 mmol/l (55—90 mg%) (metode enzimatice specifice) sînt acceptate clar ca normale, iar cele sub 2,2 mmol/l (40 mg%) şi peste 5,5 mmol/l (100 mg%) sînt anormale; dar între 2,2 şi 3,0 mmol/l, ca şi între 5,0 şi 5,5 mmol/l valorile sînt doar „suspecte" (21). Whipple, pe de altă parte, recomandă drept criteriu biochimic pentru hipoglicemie o scădere sub 50 mg% (metode clasice, nespecifice) (citat de 6).

Fixarea unei limite nete sub care începe domeniul hipoglicemiilor este aşadar dificilă şi arbitrară. Variaţiile sînt destul de însemnate de la caz la caz. Oricum, valori sub 50—60 mg% (metoda cu ortotoluidină) corespund de cele mai multe ori cu simptomatologia clinică sugestivă. Repetarea determinărilor *à jeun* în mai multe zile, recoltări repetate în 24 ore, prelungirea postului, recoltări în chiar momentul manifestării clinice etc. reprezintă metode suplimentare prin care determinările glicemice îşi sporesc valoarea diagnostică.

Valorile plasmatice ale insulinei, proinsulinei şi peptidului C. Măsurarea concentraţiei de insulină în plasmă este de mare valoare în diferenţierea hipersecreţiei de insulină de alte cauze de hipoglicemie (8). Insulina, determinată prin radioimunoanaliză (RIA) este exprimată ca insulină imunoreactivă (IRI) în μU./ml; metoda a devenit accesibilă centrelor de specialitate. Valori de peste 20 μU./ml *à jeun* (eventual asociate şi cu glicemii sub 60 mg%) sînt foarte sugestive pentru hiperinsulinismul pancreatic (10). De asemenea un raport insulinemie/glicemie mai mare de 0,30.

Proinsulina este crescută la bolnavii cu insulinom. Raportul proinsulină/insulină depăşeşte 0,25 şi probabilitatea de tumoare malignă pare a fi cu atît mai crescută cu cît acest raport ar fi mai crescut (20).

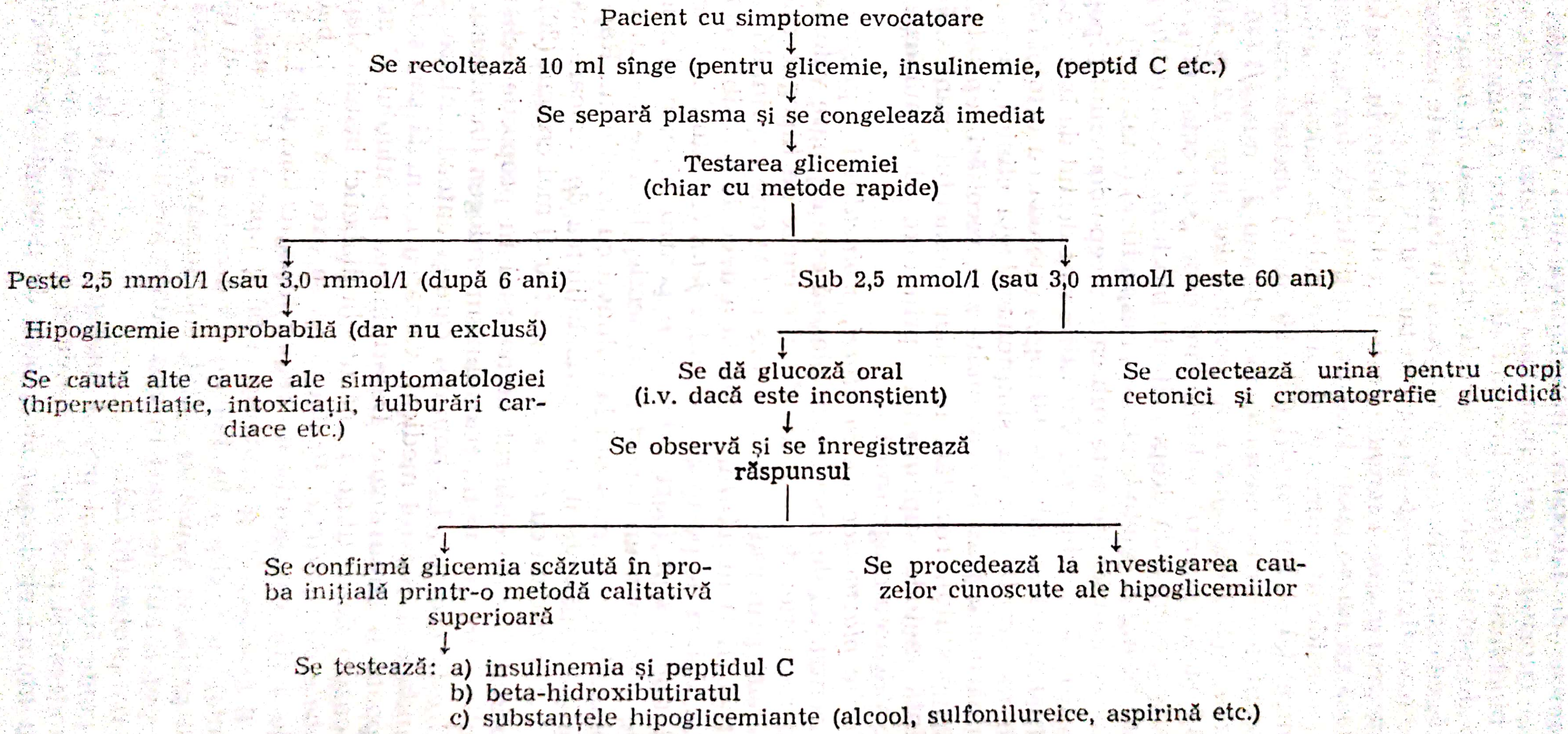
Peptidul C este eliberat la normali în proporţie echimoleculară cu proinsulina. În caz de hiperinsulinism endogen (insulinom, de pildă) peptidul C este crescut. La bolnavii care-şi autoadministrează insulină fără recomandare şi control medical, valoarea normală sau scăzută a peptidului C poate fi lămuritoare. Determinarea peptidului C mai este utilă în rarele cazuri de insulinom apărute la diabetici insulinodependenţi (8; 20).

Probele de restricţie. Proba Conn se execută astfel: bolnavul consumă timp de 3 zile consecutiv un regim hipoglucidic, de 1 200 calorii (format din 50 g glucide, 50 g proteine şi 90 g lipide). Glicemia (eventual şi insulinemia) se verifică în fiecare dimineaţă şi de mai multe ori pe zi. Această probă se aplică în spital, sub supraveghere atentă. Scăderile glicemice pot fi atît de mari în cazul unor insulinoame, încît să impună întreruperea probei (6; 22).

Se poate încerca şi postul total (împins pînă la 72 ore), cu exerciţiu fizic moderat şi periodic. Glicemia şi insulinemia se recoltează din 6 în 6 ore sau atunci cînd apar simptome de neuroglicopenie (8; 21). Proba se

Tabelul IV.7

Un plan de investigare pentru pacienții care prezintă simptome sugestive de hipoglicemie (adaptat după Marks și Rose, 1981)



Pacient cu simptome evocatoare
↓
Se recoltează 10 ml sînge (pentru glicemie, insulinemie, (peptid C etc.)
↓
Se separă plasma și se congelează imediat
↓
Testarea glicemiei
(chiar cu metode rapide)

Peste 2,5 mmol/l (sau 3,0 mmol/l (după 6 ani)
↓
Hipoglicemie improbabilă (dar nu exclusă)
↓
Se caută alte cauze ale simptomatologiei (hiperventilație, intoxicații, tulburări cardiace etc.)

Sub 2,5 mmol/l (sau 3,0 mmol/l peste 60 ani)

Se dă glucoză oral
(i.v. dacă este inconștient)
↓
Se observă și se înregistrează răspunsul

Se confirmă glicemia scăzută în proba inițială printr-o metodă calitativă superioară
↓
Se testează: a) insulinemia și peptidul C
b) beta-hidroxibutiratul
c) substanțele hipoglicemiante (alcool, sulfonilureice, aspirină etc.)

Se procedează la investigarea cauzelor cunoscute ale hipoglicemiilor

Se colectează urina pentru corpi cetonici și cromatografie glucidică întrerupe dacă manifestările clinice și dozările de laborator sînt concludente ori îmbracă un aspect dramatic. După Ensinck și Williams, apariţia unor manifestări neuroglicopenice concomitent cu glicemii sub 50 mg% la bărbaţi și 35 mg% la femei sînt extrem de sugestive pentru un hiperinsulinism organic (8).

Trebuie menţionat însă că nu totdeauna rezultatele acestor probe sînt ușor de interpretat și că trebuie corelate atent cu restul tabloului clinicobiologic (21).

Testul de toleranţă la glucoză pe cale orală (TTGO) se efectuează de preferinţă, după recomandările O.M.S. din 1980: încărcare cu 75 g glucoză în 250—350 ml apă pentru adulţi sau 1,75 g/kgcorp (pînă la maximum 75 g) pentru copii, utilizînd metode enzimatice specifice pentru măsurarea glicemiilor (29). Este testul cel mai folosit atunci cînd urmărim să evidenţiem o hipoglicemie „reactivă“. Interpretarea testului poate fi controversată (vezi cap. „Etiologie“).

Testul de toleranţă la glucoză pe cale intravenoasă (TTG i.v.). Dacă pacienţii dezvoltă simptome hipoglicemice în cursul TTGO, ar putea fi de folos eventual să se studieze răspunsul la glucoză dată pe o cale ce ocolește intestinul. Se calculează un coeficient logaritmic al raţiei de dispariţie a glucozei (Kg). Spre deosebire de cei care au diabet, la subiecţii cu hipoglicemie reactivă precoce valorile pentru Kg sînt normale (8).

Testele de provocare accentuează eliberarea de insulină din celula beta anormală.

Testul la Tolbutamid intravenos (TT i.v.) se execută astfel: pe nemîncate se infuzează 1 g Tolbutamid în circa 30 secunde și se recoltează probe de glicemie și insulinemie la 0, 2, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 și 180 minute (8). În mod normal, apare un vîrf de insulinemie în primele 5 minute și o reducere a glicemiei în jur de 35% (nedepășind 50%, după alţi autori) din valoarea bazală, în 15—30 minute; atît glicemia cît și insulinemia revin la normal în 90—120 minute (8; 22). Marks și Rose subliniază marea variabilitate a răspunsului hipoglicemic la TT i.v. După părerea lor, trebuie considerată drept anormală nerevenirea glicemiei la cel puţin 70% din valoarea bazală ori la o concentraţie de 2,5 mmol/l (45 mg%) într-un interval de 3 ore (21).

În caz de hipoglicemie organică (insulinom) scăderea glicemiei ajunge la 60% din valoarea iniţială și rămîne inferioară la 30% din aceasta și după 3 ore (22). Se constată valori exagerate ale IRI (tinzînd spre 150 μU./ml) în primele probe. Copiii cu nesidioblastoză pot răspunde ca și bolnavii cu insulinom, deși numai o minoritate prezintă răspuns insulinemic exagerat. În majoritatea celorlalte hipoglicemii *à jeun*, se întîlnește un răspuns hipoglicemic pozitiv; numai în hepatopatii se asociază și o hiperinsulinemie (21).

Pacienţii cu hipoglicemii de tip reacţional răspund normal la Tolbutamid, cu excepţia celor cu toleranţă anormală la glucoză (IGT), la care se poate observa o scădere întîrziată și exagerată a glicemiei, cu revenire tardivă, dar fără un răspuns insulinemic exagerat. Pe de altă parte, răspunsuri insulinemice exagerate, dar fără întîrzierea revenirii din hipoglicemie, se constată în unele boli (hepatopatii, acromegalii, hiperparatiroidism, chiar simpla obezitate) (21).

Testul la glucagon intravenos: pe nemîncate se infuzează în 30 secunde 1 mg glucagon și se recoltează probe de glicemie și insulinemie ca la TT i.v. Un răspuns insulinemic excesiv în primele minute sugerează o hiperfuncție beta-celulară. Prin contrast, răspunsuri glicemice restrînse cu creșteri insulinemice normale implică disfuncții hepatice sau endocrine în geneza hipoglicemiei (8).

Testul cu calciu intravenos (4 mg Ca^{++}/kg/oră pentru 4 ore) poate demonstra o secreție insulinică anormală la pacienții cu hiperfuncție beta-celulară.

Teste de supresie. În mod normal, proinsulina, insulina și peptidul C scad în circulație în timpul postului și în hipoglicemie. La pacienții la care secreția insulinică excesivă din celule patologice este sporadică sau dificil de demonstrat, cu toate hipoglicemiile prezente *à jeun*, testele de supresie insulinic-induse pot fi de folos. Turner (citat de 8) a folosit insulina de pește, care nu reacționează încrucișat cu IRI, și a raportat rezultate excelente în diferențierea pacienților cu insulinom de normali. Rubenstein și colab. (cit. de 8) au utilizat infuzii cu insulină porcină sau bovină (0,1 U/kg/oră) pentru a produce hipoglicemie, cu măsurarea peptidului C în timpul infuziei. Peste 90% din bolnavii cu insulinom prezintă valori anormal de înalte ale peptidului C și proinsulinei pe durata glucopeniei. Astfel de probe trebuie făcute sub supraveghere atentă, putînd fi periculoase.

Alte teste de supresie se pot face cu Diazoxid sau Somatostatin (21). Proba Conn și proba de post sînt de asemenea încadrabile în acest grup (20).

Metode de localizare. Arteriografia celiacă selectivă pare să dea rezultate bune în aproximativ 50% din cazurile de tumori insulinosecretante. Wirsungografia retrogradă este de asemenea utilă. Alte metode sînt: scintigrafia, ecografia tridimensională și tomografia computerizată. În sfîrșit, cateterismul venos direct în cursul laparatomiei sau pe cale percutanată transhepatică, care permite efectuarea unor măsurători ale IRI pare să fie o metodă valoroasă (20; 21).

Diagnosticul pozitiv. Un episod hipoglicemic acut poate fi bănuit în prezența simptomelor adrenergice și a celor neuroglicopenice și confirmat prin dozarea glucozei sanguine.

Precizarea faptului că este vorba de o hipoglicemie organică pancreatică se bazează pe următoarele elemente: manifestările neurologice pot fi violente, dar inegale ca frecvență; sînt incluse în triada Whipple („atacuri" nervoase *à jeun*, glicemie sub 50 mg% — cu metode clasice nespecifice — la mai multe examinări, remiterea manifestărilor prin administrarea de glucoză). Proba Conn, executată corect, are o mare valoare. Dozările hormonale și proba cu Tolbutamid sînt de asemenea deosebit de utile. În anumite situații, gama explorărilor trebuie lărgită, după cum s-a arătat mai sus. Se încearcă totodată și localizarea tumorii pentru a ușura intervenția chirurgicală. O sistematizare a procedurii de diagnostic este dată în tabelul IV.8.

În diagnosticul corect al unei hipoglicemii funcționale idiopatice este de ajutor contextul clinic (fenomene sugestive de hipoglicemie, care apar la 2—4 ore după masă, în special cînd s-au ingerat glucide concentrate, la

Tabelul IV.8

Procedura de diagnosticare a tumorilor insulinosecretante (după Arky, 1979)

1. Anamneză amănunţită şi examen obiectiv: evidenţierea unor manifestări hipoglicemice *à jeun*
2. Valori ale glucozei şi insulinei plasmatice: nivel IRI inadecvat nivelului glicemiei
   a) Cel puţin 5 determinări zilnice *à jeun*
   b) Extinderea postului de noapte cu încă 4 ore
   c) Încheierea postului de noapte cu 20 minute exerciţiu fizic
3. Proinsulină sau componente *proinsulin-like*: peste 20% din IRI total → sugestiv pentru diagnostic
4. Teste de stimulare
   a) Testul cu Tolbutamid i.v. (1,0 g): glicemie şi IRI la fiecare 15 min. în prima oră, la fiecare 30 min. în următoarele 2 ore; dacă IRI atinge 195 μU./ml la 15 min 40 μU./ml la 30 min diagnosticul este sugestiv şi proba poate fi încheiată
   b) Glucagon i.v. (1,0 mg): probe la 15, 30, 45 şi 60 min. pentru IRI; pozitiv, dacă măririle faţă de valorile anterioare testului sînt 160 μU./ml la 15 min, 60 μU./ml la 30 min, 40 μU./ml la 40 min. şi 20 μU./ml la 60 minute.
   c) Leucină (150 mg/kg) în apă, pe cale orală: glicemie şi IRI la 15 min. timp de o oră; test pozitiv dacă există o scădere a glucozei cu 40% faţă de valoarea bazală
5. Teste de supresie
   a) Insulină de peşte (0,2 U.) i.m. la fiecare 45 min. pînă apar simptome de hipoglicemie; glicemie şi IRI la fiecare 10 min.; de observat lipsa de supresie a insulinei endogen
   b) Diazoxid (100 mg la fiecare 8 ore) oral
6. Angiografie celiacă selectivă şi studiul arterei mezenterice superioare pentru localizarea tumorii (sau tumorilor) şi vizualizarea altor leziuni.

persoane cu o anumită labilitate psihică şi neurovegetativă) şi unele probe de laborator, cum ar fi TTGO. Asupra dificultăţilor de interpretare s-a insistat la capitolul de etiologie.

Principiul fundamental în diagnosticarea sindroamelor hipoglicemice rămîne următorul: confirmarea scăderii glicemice ca substrat al manifestărilor clinice, urmată de precizarea motivului acestei scăderi (în special prin deosebirea cauzelor organice de cele funcţionale).

Diagnosticul diferenţial. Polimorfismul şi lipsa de specificitate a manifestărilor hipoglicemice ridică numeroase probleme de diagnostic diferenţial. Acestea ating gradul de dificultate cel mai ridicat în hipoglicemiile denumite „cronice". O enumerare provizorie a entităţilor ce pot intra în discuţie sînt redate în tabelul IV.9. Nu de puţine ori bolnavii hipoglicemici ajung iniţial în servicii de neurologie sau psihiatrie (22; 23; 28).

Sindroamele psihiatrice (isteria, nevroza etc.) sugerează mai ales hipoglicemii funcţionale. Dealtfel, aceste hipoglicemii apar mai frecvent pe teren nevrotic şi întrepătrunderea manifestărilor creează uneori dileme în diagnostic. S-a atras atenţia asupra abuzului de diagnostic şi asupra aşa-numitelor „non-hipoglicemii". Analiza atentă a circumstanţelor clinice (legătura cu alimentaţia-compoziţie, ritm etc. — şi efortul fizic), ca şi unele investigaţii (glicemii repetate, TTGO) pot duce, în majoritatea cazurilor, la o corectă interpretare şi încadrare a sindromului respectiv.

Aspecte importante de diagnostic diferenţial ridică epilepsia. Aproape o treime din bolnavii cu hipoglicemie prezintă fenomene comiţiale: este

Tabelul IV.9

Probleme de diagnostic diferențial ale sindromului neuroglicopenic (modificat după Marks și Rose, 1981)

Sindroame neurologice

- „Grand mal"
- „Petit mal"
- Narcolepsie
- Sindromul Klein—Levin
- Tumori cerebrale
- Meningită
- Migrenă
- Insuficiență arterială carotidiană
- Insuficiență arterială bazilară
- Hemiplegie
- Atrofie musculară progresivă
- Neuropatie periferică

Sindroame psihiatrice

- Isterie
- Nevroză
- Astenie neurocirculatorie
- Sincopă hiperventilatorie
- Depresie endocrină
- Schizofrenie
- Demență presenilă
- Demență

Patologie vasculară

- Angina pectorală
- Crize vagovagale
- Sincopă de sinus carotidian
- Hipotensiune ortostatică
- Crize Adams—Stokes

Intoxicații

- Alcoolism acut
- Barbiturice
- Morfină
- Oxid de carbon
- Uremie

Patologie endocrină

- Hipoparatiroidism
- Tireotoxicoză
- Feocromocitom

Diverse

- Obezitate
- Septicemie
- Hipotermie spontană

vorba adeseori de crize tonicoclonice generalizate, alteori de crize jaksoniene, crize temporale sau crize neîntrerupte de absențe sub formă de „status petit mal" (28). Unii bolnavi au fost chiar pensionați cu diagnosticul de epilepsie, etiologia hipoglicemică fiind ignorată. În general, terapia antiepileptică se arată ineficace. O anamneză conștiincioasă demonstrează că manifestările epileptice nu sînt precedate, urmate sau intercalate, cu stări de alterare a conștienței mergînd pînă la comă. Se insistă asupra faptului că accesul de epilepsie hipoglicemică apare de multe ori după instalarea comei, deci invers față de epilepsia obișnuită.

Episoadele hipoglicemice pot mima de asemenea manifestări caracteristice accidentelor vasculare cerebrale sau tumorilor cerebrale. De remarcat că hipoglicemiile grave, la bătrîni sau bolnavi tarați, pot duce la sindroame vasculare reale atît în sectorul nervos, cît și în cel coronarian.

Coma hipoglicemică poate genera confuzii cu alte tipuri de comă. Diferențierea cea mai importantă pentru practica medicală actuală este față de coma diabetică (cetoacidozică). Elementele principale de deosebire sînt sintetizate în tabelul IV.10. Alte come întîlnite la diabetici (coma hiperosmolară, acidoza lactică) au fost caracterizate pe larg în capitolele precedente.

În comele vasculare sînt prezente de obicei semne de localizare (hemiplegie, Babinski unilateral); în cazul unei afectări bilaterale cu semne neurologice difuze (inclusiv Babinski bilateral), diagnosticul poate întîmpina mari dificultăți. Hotărîtoare devine dozarea glicemiei. Evoluția este de asemenea diferită: revenire rapidă într-o comă hipoglicemică (dacă nu a produs ea însăși leziuni cerebrale majore!), evoluție prelungită într-o comă vasculară obișnuită.

Coma uremică este de obicei consecința unui lung proces patologic, cunoscut de aparținătorii pacientului. Glicemia este normală, corpii cetonici și glicozuria lipsesc, ureea, creatinina sînt mult crescute (în cadrul

Tabelul IV.10

Elemente de diagnostic diferențial între coma hipoglicemică și coma diabetică (cetoacidozică)

Parametri	Coma hipoglicemică	Coma diabetică
Circumstanțe de apariție	• Aport alimentar (glucidic) redus • Supradozarea insulinei sau preparatelor sulfonilureice • Efort fizic excesiv sau brusc	• Excese alimentare (glucidice) • Suprimarea insulinei sau medicației orale • Infecții, *stress*-uri, traumatisme etc.
Instalare	Rapidă (cîteva minute)	Lentă (ore, zile)
Manifestări prodromale	Senzație imperioasă de foame, transpirație rece, cefalee, amețeli, palpitații, iritabilitate, astenie	Polidipsie, poliurie, anorexie, grețuri, vărsături, astenie accentuată
Particularități clinice	• Stare generală alterată, comă profundă, uneori hipotermie • Hidratare normală, transpirații reci, paloare • Respirație stertoroasă sau Cheyne—Stokes • Tahicardie, TA crescută • Abdomen — fără modificări semnificative • Neurologic: convulsii, contracturi, ROT exagerate, semnul Babinski pozitiv bilateral (fundamental)	• Stare generală alterată, prostrație, stupoare, tendință de hipotermie, aspect pseudocadaveric • Deshidratare intensă, extremități reci, oligurie • Respirație Küssmaul, cu halenă acetonemică (semn fundamental) • Tahicardie, hipotensiune, colaps cardiovascular • Sensibilitate abdominală, pareză intestinală • Hipotonie, adinamie, ROT diminuate, Babinski lipsește
Laborator	• Glicemie scăzută • Glicozurie și cetonurie inconstante • Ionogramă sanguină (Na+, K+) relativ normală • Raport acidobazic — normal	• Glicemie crescută • Glicozurie și cetonurie mult crescute • Ionogramă sanguină: hipo-Na+, hiper-K+ • Acidoză metabolică cu hipocapnie compensatorie
Perfuzie cu glucoză	Efect favorabil, chiar spectacular (dacă se intervine rapid)	Fără efect

altor modificări renale specifice). Frecvent se mai notează miros ureic al respirației, hipertensiune arterială, edeme, galop diastolic etc.

Coma hepatică, în cadrul etapei terminale a cirozei hepatice, este diagnosticată prin simptomatologie și evoluție anterioară prelungită, prin mirosul specific al respirației, ca și prin absența unei scăderi glicemice majore (deși pot exista, după cum s-a arătat, hipoglicemii prin leziuni hepatice).

O pancreatită acută are drept caracteristici: durerile abdominale violente, vărsăturile, deshidratarea, colapsul, eventual coma.

Într-o insuficiență suprarenală mare, există de asemenea colaps, comă, deshidratare, la un bolnav cu melanodermie.

În insuficiența tiroidiană, tegumentele sînt infiltrate, se notează atingerea fanerelor, bradicardie și hipotensiune.

În insuficiența antehipofizară, infiltrația este mai discretă, bolnavul este palid cu depigmentare areolară, cu absența pilozității, transpirații profuze (22).

Evoluție. Complicații. Prognostic. Hipoglicemiile au în general o evoluție rapidă: o intervenție terapeutică urgentă poate duce la revenirea completă a bolnavului; neintervenția la timp poate face ca o hipoglicemie ușoară sau medie să treacă în comă hipoglicemică; aceasta, la rîndul ei, poate determina leziuni grave ale sistemului nervos sau chiar exitus.

Sechelele cerebrale formează substratul așa-numitei „encefalopatii posthipoglicemice“, care devine din ce în ce mai bine cunoscută. Astfel, s-a constatat că nu toate structurile nervoase sînt la fel de sensibile față de hipoglicemie (26; 28). Cel mai frecvent atins este cortexul cerebral; pot fi lezate aproape toate zonele corticale, deși există o anumită selectivitate. Lezarea cornului Ammon este constantă, în timp ce nucleii cenușii centrali sînt inegal atinși. Substanța albă și trunchiul cerebral sînt mai rar interesate, exceptînd cazurile cu evoluție foarte prelungită.

Leziunile neuronale sînt considerate, în principiu, ca fiind de tip hipoxic; ele nu sînt specifice hipoglicemiei, ci se întîlnesc și în alte stări de anoxie cerebrală. Topografia particulară a modificărilor histologice poate fi interpretată ca o consecință a vascularizației inegale a diferitelor teritorii. Hipoglicemiile sînt cu atît mai dăunătoare cu cît se produc la bolnavi mai în vîrstă și cu sistemul vascular cerebral mai alterat (21; 28).

Accidentele vasculocerebrale majore, ca și accidentele coronariene majore, reprezintă alte complicații de temut ale hipoglicemiilor severe.

Prognosticul hipoglicemiilor ușoare și medii, corect diagnosticate și tratate, este bun. Cu cît fenomenele neurologice sînt mai accentuate, cu atît prognosticul devine mai întunecat. Trebuie subliniată din nou importanța factorului timp; prelungirea unei come hipoglicemice peste cîteva minute poate duce la leziuni ireversibile. Există, din nefericire, cazuri destul de numeroase de come hipoglicemice postinsulinice, apărute la copii sau tineri diabetici, soldate cu astfel de sechele grave. Iată de ce coma hipoglicemică trebuie considerată ca una dintre cele mai mari urgențe, în fața căreia responsabilitatea medicală este covîrșitoare!

Profilaxie. Preîntîmpinarea hipoglicemiilor grave la diabeticii insulinodependenți reprezintă un obiectiv major. El se realizează printr-o dispensarizare atentă a acestei categorii de bolnavi, în cadrul unor centre de specialitate bine încadrate și bine dotate. Instruirea bolnavului și a familiei sale asupra circumstanțelor care duc la hipoglicemie și asupra măsurilor de urgență constituie un factor profilactic hotărîtor.

Tratament. În cazul unei hipoglicemii diagnosticate, o primă distincție trebuie făcută între atitudinea terapeutică de urgență și tratamentul de fond.

Tratamentul de urgență. Combaterea scăderii glicemice ca atare se face prin administrarea de glucide: *per os*, dacă bolnavul este conștient, i.v. dacă bolnavul este comatos. Pe gură se pot da fructe, pîine, băuturi dulci, zahăr, bomboane, chiar soluție de glucoză. I.v. se administrează soluție glucozată concentrată (20%, 33% etc.), în cantitate și la un ritm legate direct de gravitatea comei: viteza perfuziei se micșorează pe măsură ce bolnavul tinde să-și revină.

Dacă avem la dispoziție, putem administra concomitent fiole de glucagon s.c. sau i.m. (cu excepția hipoglicemiilor induse de alcool și derivații sulfonilureici).

Tratamentul de fond cuprinde unele măsuri generale și măsuri cu caracter etiologic.

Tratamentul dietetic este deosebit de important în hipoglicemiile funcționale, urmărind restrîngerea la minimum a variațiilor glicemiei. Prima recomandare se referă la eliminarea sau limitarea severă a aportului de glucide concentrate și rafinate (zahăr, dulciuri, prăjituri etc.), asociată cu o anumită scădere a ponderii glucidelor în rația zilnică. Dacă este vorba de persoane obeze, dieta va fi obligatoriu hipocalorică. Va fi sporită proporția proteinelor din rație, întrucît ele nu provoacă decît creșteri modeste ale glicemiei, neurmate de hipoglicemie reacțională. Mesele vor fi mai frecvente: 5—6 pe zi. Se va combate obiceiul persoanelor vîrstnice de a nu mînca seara sau al celor mai tinere de a nu mînca dimineața.

Consumul de alcool se limitează și se interzice total consumarea băuturilor alcoolice pe nemîncate. Se limitează de asemenea sau chiar se elimină cafeaua și tutunul (2; 19).

La diabeticii care fac hipoglicemii, se va revizui cu atenție conduita dietetică atît sub aspectul totalului de glucide real ingerat, cît și a repartiției acestuia pe mese; se va verifica dacă se respectă cu strictețe distanța optimă dintre injecția insulinică și masă.

La copiii cu hipoglicemie cetozică se dă o alimentație bogat calorică, cu proteine crescute, în mese frecvente. În hipoglicemia indusă de leucină, dieta va căuta să reducă aportul acestui aminoacid. Măsuri dietetice particulare se iau în intoleranța ereditară la fructoză, galactozemie, glicogenoze etc. (3; 8; 21).

Tratamentul medicamentos. În ultimii 20—30 ani, s-a încercat o gamă largă de preparate, atît în hipoglicemiile organice, cît și în cele funcționale.

Diazoxidul este o benzotiadiazidă (3-metilcloro,1-2-4-benzotiadiazin,1-1-dioxid), sintetizată de Rubin în 1961, cu acțiune hiperglicemiantă rapidă, dar care, spre deosebire de alte tiazide, favorizează retenția de sodiu și apă (21; 22). Administrarea de diazoxid va fi însoțită de aceea a hidroclorotiazidei sau altei benzotiadiazide similare, care îi sporește acțiunea hiperglicemiantă, dar — mai ales — înlătură retenția hidrosalină (8; 21).

Dozele de diazoxid variază la adult între 100 și 800 mg/zi, iar la copil între 5 și 30 mg/kgcorp. Felig recomandă, în caz de insulinom, cîte 200 mg de 3 ori în prima zi, apoi cîte 100 mg de 3 ori pe zi (10).

În principiu, diazoxidul se indică în tumorile hipoglicemiante, cînd nu este posibilă eradicarea acestora. În nesidioblastoză și în hiperinsulinismul copiilor poate fi folosit, deoarece acestea au tendință spre autolimitare (8). Este indicat în supradozarea preparatelor sulfonilureice, cele două tipuri de medicamente fiind antagoniste pe celula beta. Se mai recomandă uneori și în glicogenoza tip I.

Nu este indicat cînd sindromul hipoglicemic are cauze curabile sau poate fi prevenit prin alte mijloace.

Dintre efectele secundare ale diazoxidului sînt de menționat: retenție hidrosalină, anorexie, vărsături și dureri abdominale, hiperglicemie excesivă (cu hiperosmolaritate), tulburări de coagulare, hirsutism, hiperuricemie, tulburări imunitare ș.a.

Streptozotocinul, cunoscut ca agent diabetogen și folosit experimental, poate fi administrat în tumori hipoglicemiante inoperabile sau cu metastaze.

Clorpromazina are efect hiperglicemiant moderat, acționînd — cel puțin în parte — prin inhibarea secreției insulinice a pancreasului. În doze de 25—75 mg/zi efectele secundare sînt minime (8).

Difenilhidantoina, utilizată ca anticonvulsivant, are de asemenea acțiune hiperglicemiantă moderată. Mecanismul este încă incomplet cunoscut, dar ar putea fi legat, într-o anumită măsură, de transportul calciului (21). De aici și ideea de a se încerca utilizarea altor antagoniști ai calciului.

Propranololul a demonstrat efecte hiperglicemiante la animale, la omul normal, în insulinoame benigne și maligne, în unele hipoglicemii funcționale. Dozele utilizate: 40—60 mg/zi.

Au mai fost folosite și alte medicamente: preparate hormonale, cum ar fi ACTH și corticoizi (ale căror indicații s-au restrîns mult); glucagon; hormon de creștere; somatostatină; aloxan; citostatice (L-asparaginază, 5-fluorouracil, Adriamicină), Ederen (acetazolamidă) etc.

În Clinica de diabet, nutriție și boli metabolice din București au fost realizate în ultimii ani, după mai multe încercări, două tipuri de medicamente antihipoglicemiante (denumite prescurtat AH). Varianta AH_1 — utilă mai ales în hipoglicemiile funcționale ale obezilor — se compune din propranolol, Ederen și extract de beladonă; varianta AH_4 — destinată în special hipoglicemiilor organice — include propranolol, clorpromazină și extract de beladonă. Ambele dau rezultate promițătoare și sînt bine tolerate.

Tratamentul chirurgical. Prima ablație a unei tumori pancreatice hipoglicemiante a fost realizată de Graham în 1929 (cit. de 16).

Intervenția chirurgicală se impune cînd manifestările clinice (hipoglicemii repetate, severe, cu pericol de deteriorare cerebrală), ca și datele paraclinice certifică originea tumorală a hipoglicemiei. Metodele moderne permit de multe ori un diagnostic de localizare preoperator, ușurînd sarcina chirurgului. Uneori însă, identificarea tumorii nu este posibilă nici chiar intraoperator.

Metodele chirurgicale diferă, de la simpla enucleare a unui adenom pînă la diferite tipuri de pancreatectomii. Juvara și colab. (1980) sînt partizanii hemipancreatectomiei stîngi pentru tumorile corporeocaudale, care sînt cele mai frecvente (16).

După statistica stabilită de Stefanici (cit. de 8), operațiile efectuate la 1 067 cazuri de insulinoame au dus în 63% la vindecare, în 16% la persistența manifestărilor hipoglicemice, în 10% la hiperglicemie prelungită și în 11% la deces.

Recuperare. La bolnavii surprinși după come hipoglicemice prelungite și care par să prezinte leziuni cerebrale grave se recomandă perfuzarea insistentă a unor cantități mari de glucoză hipertonă (o adevărată „baie de glucoză“), concomitent cu administrarea unor doze mari de vitamine din grupul B.

Cînd sechelele nervoase par definitiv constituite, se încearcă metodele de recuperare valabile pentru bolnavii neuropsihici în general.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ — Hipoglicemiile

1. **Andreani D., Lefèbvre P., Marks V.** — Hypoglicemia, Georg Thieme Publish, Stuttgart, 1976.
2. **Apfelbaum M., Perlemuter L., Nillus P., Forrat C., Begaon M.** — Dictionnaire pratique de diététique et de nutrition, Masson, Paris, 1981.
3. **Arky R. A.** — Hypoglicemia, în: „Endocrinology“, 2 nd tome, L. J. de Groot, G. F. Cahill Jr., W. D. Odell, L. Martini, J. T. Potts Jr., D. H. Nelson, E. Steinberger, A. J. Winegrad (sub red.), Grune and Stratton, N. York, 1979.
4. **Bour H., Dorf G., Tutin M., Riquois Y.** — Etude physiopathologiques de l'hypoglycémie induite par l'alcool (hypoglycémie post-alcoolique), Le Diabéte, 1967, 15, 21—28.
5. **Cahill G. F. Jr.** — An Editorial on Non-Hypoglicemia, N. Engl. J. Med., 1974, **291**, 905—907.
6. **Crețeanu G., Lacatis D.** — Hipoglicemiile, Acta Diabetol. Rom., 1979, 5, 14—15, 159—179.
7. **Duncan G. C.** — Hipoglicemia spontană, în: G. G. Duncan, „Bolile metabolismului“, vol. II, Editura Medicală, București, 1966.
8. **Ensinck J. W., Williams R. H.** — Disorders Causing Hypoglycemia, în: „Textbook of Endocrinology“, VI-th ed. R. H. Williams (sub red.), W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1981.
9. **Fajans S. S., Floyd J. C.** — Fasting Hypoglycemia in Adults, N. Engl. J. Medic., 1976, **294**, 766—772.
10. **Felig P.** — Hypoglicemia, în: „Metabolic Control and Disease“, VIII-th ed., P. K. Bondy, L. E. Rosenberg (sub red.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1980.
11. **Gabbay K. H., Gang D. L.** — Hypoglicemia in a three-monthold girl, N. Engl. J. Medic., 1978, **299**, 41—248.
12. **Goldgewicht C., Slama G., Papoz L., Tchobroutsky G.** — Hypoglycemic Reactions in 172 Type I (Insulin-Dependent) Diabetic Patients, Diabetologia, 1983, 24, 95—99.
13. **Himwich H. E.** — The somatic division of the central nervous system: studied through the symptoms of hypoglycemia and acute anoxia, în: „Brain Metabolism and Cerebral Disorders“, Willian. and Wilkins, Baltimore, 1951.
14. **Hirata Y., Ishizu H., Ouchi N., Motomura S., Abe M., Hara Y., Wakasugi H., Takahashi I., Takano H., Tanaka M., Kawano H., Kanesaki T.** — Insulin autoimmunity in a case with spontaneous hypoglycemia. J. Japan. Diab. Soc., 1970, 13, 312—319.
15. **Ionescu-Tîrgoviște C., Cheța D., Bruckner I., Sîntu E.** — Studiu privind pragul hipoglicemic la diabetici, Medicina Internă, 1982, **34**, 561—572.

16. **Juvara I., Rădulescu D., Dragomirescu C.** — Chirurgie des hypoglycémies organo-pancréatiques, Chirurgie (Masson), 1980, **106**, 213—222.
17. **Lager I., Blohme G., Smith U.** — Effect of cardioselective and non-selective beta-blockade on the hypoglycaemic response in insulin-dependent diabetics, Lancet, 1979, 1, 458—460.
18. **Laurent J., Debry G.** — Les tumeurs hypoglicémiantes extrapancréatiques, Sem. Hôp. Paris, 1970, 46, 1 623—1 663.
19. **Lederer J.** — Les hypoglycémies fonctionnelles et leur traitement diététique, Rev. Franç. Endocrin. Clin. Nutr. Metab., 1976, **17**, 307—317.
20. **Lubetzki J., Duprey J., Guillaussean P. J.** — Notions récentes sur les hypoglycèmies spontanées de l'adulte, Diabète et Métabolisme, 1979, 5, 167—180.
21. **Marks V., Rose F. C.** — Hypoglicaemia, II-nd ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1981.
22. **Mincu I.** — Boli de metabolism și de nutriție, Ed. Did. Pedag., București, 1969.
23. **Mincu I., Hâncu N.** — Bolile metabolice în practica medicală, vol. I, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
24. **Mincu I., Ionescu-Tîrgoviște C., Cheța D., Bruckner I., Popa E., Babeș A.** — Study on the Causes, Biochemical Picture and Consequences of Hypoglycaemic Coma (abstr.), Diabetologia, 1982, **23**, 187.
25. **Seltzer H. S.** — Drug-induced hypoglycemia, Diabetes, 1972, **21**, 955—959.
26. **Sfîrlează V., Dumitru I., Taisescu C.** — Considerații asupra encefalopatiei hipoglicemice a adultului, Acta Diabetol., Rom., 1979, **5**, 14—15, 265—273.
27. **Steinke J.** — Hypoglicemia, în: „Joslin's Diabetes Mellitus", XI-th ed., A. Marble, P. White, R. F. Bradley, L. P. Krall (sub red.), Lea and Feebiger, Philadelphia, 1971.
28. **Voiculescu V.** — Manifestările neurologice ale hipoglicemiei, Acta Diabetol. Rom., 1979, **5**, 14—15, 180—184.
29. * * * — W.H.O. Expert Commitee on Diabetes Mellitus, Second Report, Technical Report, Series 646, W.H.O., Geneva, 1980.

CAPITOLUL V

TULBURĂRILE OSMOLARITĂȚII PLASMATICE ȘI ALE ECHILIBRULUI ACIDOBAZIC

TULBURĂRILE OSMOLARITĂȚII PLASMATICE

Presiunea osmotică. Osmolaritatea (și deci presiunea osmotică a unei substanțe) este direct proporțională cu *numărul* particulelor dizolvate într-un volum de lichid, indiferent de masa, valența, volumul sau încărcătura lor electrică. Astfel, o particulă electrolitică mică (de ex. un ion de Na^+), dezvoltă aceeași forță osmotică ca o particulă neelectrolitică (de ex. glucoza, ureea, o moleculă proteică) cu dimensiuni incomparabil mai mari (17).

Presiunea osmotică poate fi definită ca forța, exercitată de o parte și de alta a unei membrane semipermeabile care le separă, de către două lichide inegal de bogate în molecule dizolvate.

Presiunea osmotică poate fi pusă în evidență cînd un compartiment conținînd apă pură este despărțit de alt compartiment cu apă ce conține dizolvate particulele unei substanțe printr-o membrană semipermeabilă (lasă să treacă apa, dar nu și particulele substanței respective). „Potențialul chimic al apei“ este totdeauna mai mic în soluțiile cu concentrație mai mare de particule (agitație moleculară mai mică) decît în soluțiile cu concentrație mai mică de particule (agitație moleculară mai mare). Un număr mai mare de molecule de apă trec din compartimentul în care agitația moleculară este mai mare, migrînd către compartimentul în care agitația este mai mică, realizînd în final o creștere a volumului său (fig. V.1).

Creșterea coloanei de lichid din soluția B (mai bogată în particule) se face printr-un „travaliu osmotic“. În organismele vii în care există numeroase compartimente delimitate de membrane biologice, travaliul osmotic se exprimă prin energia consumată pentru a realiza o concentrație mai mare dintr-o substanță de o parte și de alta a membranei respective.

Cîteva aspecte trebuie avute în vedere cînd se apreciază presiunea osmotică: o moleculă de albumină (greutate moleculară 70 000 daltoni) are același efect osmotic cu o moleculă de glucoză (180 000 daltoni) sau de sodiu (greutatea atomică 23); pentru moleculele disociabile (de ex. KCl), presiunea osmotică va fi dublă după disocierea în K^+ și Cl^-; ionii bivalenți (de exemplu Mg^{++}), care au o încărcare dublă, dezvoltă o presiune osmotică egală cu cea a ionilor monovalenți; în fine, presiunea osmotică realizată de către proteinele plasmatice se numește presiune oncotică sau coloidosmotică. Albuminele exercită 85% din presiunea coloidosmotică a plasmei (la 45 g/l ea reprezintă 14 mEq/l sau 1,7 mOsm/l). Globulinele (15 g/l), reprezintă 2 mEq/l $\times$ 0,3 mOsm/l. Proteinele totale (60 g/l) dau 16 mEq/l $\times$ 2,0 mOsm/l.

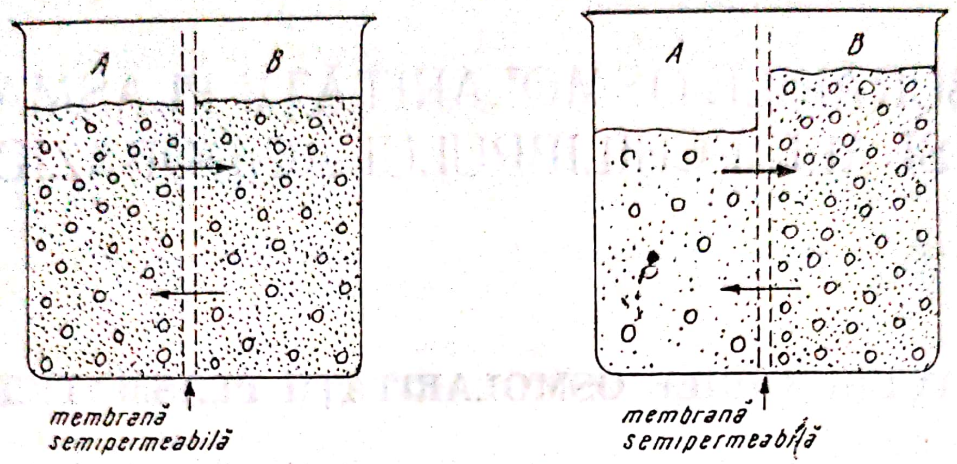


Fig. V.1 — O membrană semipermeabilă realizează un transfer net de apă numai către sectorul cu osmolaritate crescută (figura din dreapta).

Osmolaritatea și osmolalitatea. *Osmolul* (Osm) reprezintă presiunea osmotică dezvoltată de 1 Mol de substanță nedisociată, dizolvată într-un litru de apă sau presiunea dezvoltată de un echivalent dintr-o substanță. Un Mol de NaCl dezvoltă 2 Osm cînd disociază în Na^+ și Cl^-. Un Mol de glucoză (care nu disociază) dezvoltă 1 Osm.

Miliosmolul este a mia parte dintr-un Osmol.

Miliosmolul (mOsm) se calculează prin formula:

$$\frac{\text{mg/l}}{\text{greutate moleculară sau atomică}}$$

Osmolaritatea exprimă numărul de mOsm prezenți într-un litru de plasmă, în care apa reprezintă 93%, restul fiind reprezentat de proteine, lipide și alte substanțe solide. Valoarea normală este de 300—310 mOsm/l.

Osmolalitatea exprimă numărul de mOsm prezenți într-un kg de apă. Valoarea normală este de 285—300 mOsm/kg H_2O. Cu alte cuvinte, dacă particulele dizolvate într-un litru de plasmă (930 ml apă, 310 mOsm/l) ar fi introduse într-un litru de apă, vor realiza aici o presiune osmotică de 288 mOsm/kg H_2O. Factorii de conversiune între osmolaritate și osmolalitate sînt redați în tabelul V.1.

Determinarea osmolarității plasmatice. Osmolaritatea poate fi măsurată prin determinarea *punctului crioscopic* al unei soluții, pe baza relației liniare dintre ele. La osmolalitate normală de 290 mOsm/kg H_2O

Tabelul V.1

Factorii de conversiune între osmolalitate (mOsm/kg H_2O) și osmolaritate (mOsm/l plasmă)

Greutate specifică	Apă *per* kg ser (g)	Apă *per* litru de ser (g)	Factor de conversiune
1,015	952	966	1,035
1,016	948	964	1,038
1,017	945	961	1,040
1,018	942	959	1,043
1,019	939	957	1,045
1,020	936	954	1,048
1,021	932	952	1,051
1,022	929	949	1,053
1,023	926	947	1,056
1,024	923	945	1,059
1,025	919	942	1,061
1,026	916	940	1,064
1,027	913	938	1,067
1,028	910	935	1,069
1,029	906	933	1,072
1,030	903	930	1,075
1,031	900	928	1,078
1,032	897	925	1,081
1,033	894	923	1,083
1,034	890	921	1,086

— Conversiunea concentrației unei substanțe dintr-un litru de ser într-un kg apă serică: se multiplică valoarea cunoscută cu factorul din coloana a 4-a.

— Conversiunea concentrației unei substanțe dintr-un kg apă serică într-un litru de ser: se multiplică valoarea cunoscută cu factorul din coloana a 3-a și se împarte la 1 000.

(310 mOsm/l plasmă), punctul crioscopic al plasmei este de $-0{,}56° \pm 0{,}01°$. Pentru fiecare 5,4 mOsm, punctul crioscopic scade cu o sutime de grad.

Determinarea *rezistivității electrice* a plasmei (invers proporțională cu concentrația electroliților din soluție), pune în evidență numai osmolalitatea substanțelor ionizabile (electrolitice) nu și a celor neionizate (glucoză, uree etc.). Rezistența electrică a plasmei normale, la 37°C, este de 71 Ohmi/cm^2/cm, ceea ce corespunde unei osmolarități de cca 300 mOsm/l.

Osmolaritatea poate fi calculată pe baza concentrației plasmatice a sodiului, glucozei (greutate moleculară 180) și ureei (greutate moleculară 60) după formula:

$$\text{mOsm/l} = [\text{Na mEq/l} + 10] \times 2 + \frac{\text{glucoza mg/l}}{180} + \frac{\text{ureea mg/l}}{60}$$

la o concentrație a sodiului de 140 mEq/l, a glucozei de 90 mg/dl și a ureei de 30 mg/dl, osmolaritatea va fi de:

$$[140 + 10] \times 2 + 5 + 5 = 310 \text{ mOsm/l}$$

Osmolalitatea se obține după formula:

$$[\text{Na mEq/l} \times 2] + \frac{\text{glucoză mg/l}}{180}$$

pentru aceleași valori din exemplul de mai sus vom obține o osmolalitate de 285 mOsm/kg H_2O.

Calcularea osmolarității plasmatice are avantajul furnizării de informații privind atît valoarea (normală sau modificată) a acestei constante fizico-chimice cît și privind structura (normală sau modificată) osmolarității.

Prin formulele menționate se obțin osmolaritatea sau osmolalitatea *totale* realizate atît de particulele ionizate sau neionizate predominant extracelulare (Na^+ și glucoză), cît și de cele cu distribuție intracelulară-extracelulară egală (ureea). Întrucît ureea este o moleculă cu dimensiuni mici, lipsită de încărcare electrică, ea difuzează rapid prin membranele biologice distribuindu-se în mod egal în toate sectoarele hidroosmolare ale organismului. Dacă din formulă se exclude ureea, se obține *osmolaritatea eficientă* (tonicitatea soluției), singura care induce un gradient de concentrație e.c. — i.c. și, în consecință, un gradient de osmolaritate e.c. — i.c. De acest gradient depinde deplasarea apei între compartimentele hidroosmolare ale organismului și, în consecință, simptomele clinice prezente.

În afară de uree, și alte substanțe au o difuziune mare prin membranele biologice, ca etanolul, metanolul, care nici ele nu sînt capabile să realizeze gradiente de osmolaritate.

Osmolaritatea unei soluții se referă de obicei la presiunea osmotică a plasmei egală cu 310 mOsm/l. Orice soluție egală ca osmolaritate cu aceasta este izoosmotică; soluțiile cu concentrație mai mică sau mai mare sînt hipoosmotice și, respectiv, hiperosmotice.

Tonicitatea se referă la concentrația particulelor care nu pot trece prin membranele biologice. Vorbim de soluții *izotone,* cînd concentrația particulelor osmotice active și penetrabile prin membranele despărțitoare este egală de ambele părți. Soluțiile *hipertone* și *hipotone* sînt cele care au o concentrație de substanțe osmotic active (nepenetrabile prin membrane) mai mare și respectiv mai mică. Tonicitatea se suprapune deci ca semnificație presiunii osmotic eficiente.

Reglarea osmolarității plasmatice. Osmolaritatea (numărul de particule dizolvate în mediul apos i.c. și e.c.) este una din constantele fizice fundamentale ale sectoarelor hidroosmolare ale corpului. Ea variază în limite relativ strînse: 300—310 mOsm/l plasmă sau 285—298 mOsm/kg H_2O, în ciuda faptului că scheletul osmolar este alcătuit din numeroase substanțe electrolitice și neelectrolitice. Reglarea osmolară cuprinde nu numai reglarea concentrației sodiului (așa cum se afirmă uneori), ci și a altor ioni (K^+, Cl^-) sau a unor neelectroliți de natură organică ca glucoza sau ureea.

Reglarea osmolară nu poate fi separată de reglarea hidrică, termenul de reglare hidroosmolară caracterizînd cel mai bine procesele care readuc către normal o valoare modificată a osmolarității plasmatice. Aceste procese intervin atît în condiții fiziologice (un aport osmotic exogen, mai mare sau mai mic, printr-o alimentație variată ca structură), cît și patologice (pierderi excesive de electroliți și/sau apă pe căi nefiziologice).

Elementul central al reglării osmolarității este reprezentat de secreția octapeptidului arginin-vasopresină, cunoscut ca hormonul antidiuretic (HAD). Modificări ale osmolarității plasmatice cu numai 2% pot fi detectate de osmoceptorii hipotalamici. O creștere a osmolarității stimulează secreția de hormon antidiuretic din neurohipofiză, în timp ce scăderea sa inhibă secreția acestui hormon. Principalul loc de acțiune al HAD este tubul renal distal. În absența HAD, Na^+ este reabsorbit fără o reabsorbție paralelă de apă (crește eliminarea de „apă liberă"), realizînd o urină cu o osmolaritate care poate scădea la 40—80 mOsm/l, cu o diureză apoasă care poate atinge 15—20 l/zi. Dimpotrivă, în prezența HAD, care prin legarea de receptorii specifici ai celulelor tubulare distale produce o mărire a diametrelor porilor din peretele tubular, permițînd reabsorbția apei, urina finală scade pînă la 500 ml/zi, paralel cu creșterea osmolarității la 800—1 400 mOsm/l (normal 280—300 mOsm/l) (fig. V.2).

Eliberarea HAD se află sub controlul mai multor tipuri de stimuli: osmoceptorii hipotalamici din nucleii supraoptici (eliberează HAD cînd osmolaritatea sîngelui crește și apa din interiorul acestor celule osmoceptoare scade); s-au mai descris osmoceptori asemănători în ficat, iar receptori pentru sodiu în ventriculii cerebrali; voloceptorii localizați în teritoriul circulației intratoracice unde regimul tensional este scăzut (în special în pereții atriilor); stimuli termici (frigul are efect diuretic, iar căldura antidiuretic); stimuli farmacologici (barbiturice, opiacee, clorpropamida, Tolbutamidul etc.).

Între principalii stimuli ai secreției HAD [osmoceptorii (apără tonicitatea plasmatică) și voloceptorii (apără volumul plasmatic)] există o relație strînsă. În condiții fiziologice, eliberarea HAD este mai sensibilă la stimulii osmotici. Cînd deficitul de volum însă depășește 5%, efectul stimulator al voloreceptorilor crește, pentru a atinge o valoare egală cu cea a osmoceptorilor, la un deficit de volum de 10%. Acest lucru are și o importanță clinică. Scăderea volumului intravascular, care stimulează secreția HAD poate contrabalansa orice stimul inhibitor al HAD pe care l-ar presupune scăderea osmolarității, astfel încît putem asista la concentrații plasmatice ale HAD neașteptat de mari („inadecvate") la bolnavii cu hipernatremie. Organismul sacrifică tonicitatea, pentru menținerea volumului plasmatic, factor cu importanță vitală mai mare.

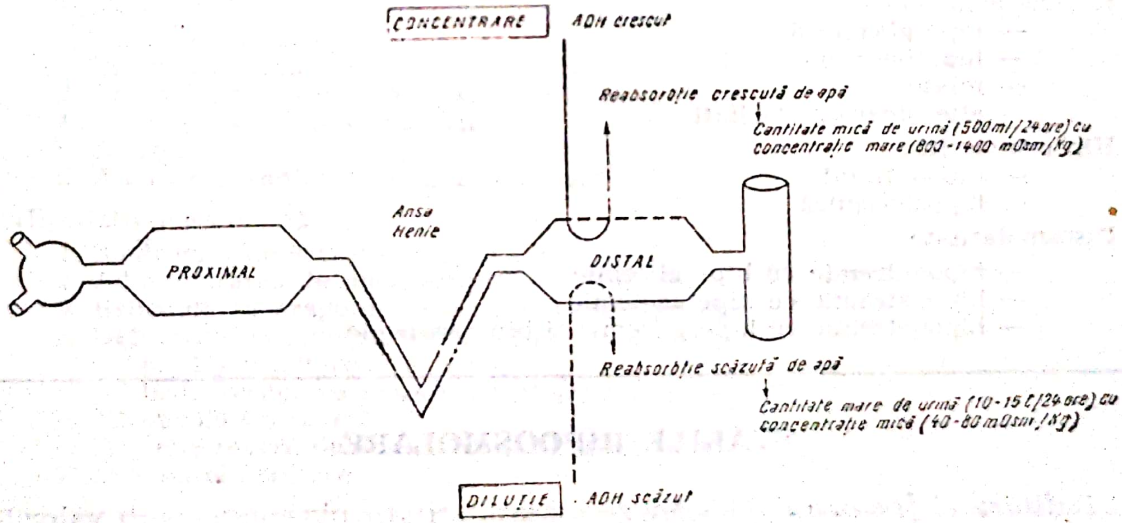

CONCENTRARE
ADH crescut
Reabsorbție crescută de apă
Cantitate mică de urină (500 ml/24 ore) cu concentrație mare (800-1400 mOsm/Kg)
Ansa Henle
PROXIMAL
DISTAL
Reabsorbție scăzută de apă
Cantitate mare de urină (10-15 l/24 ore) cu concentrație mică (40-80 mOsm/Kg)
DILUȚIE
ADH scăzut

Fig. V.2 — Mecanismul renal de diluție și concentrație.

Stimulii osmoceptorilor hipotalamici acționează paralel cu stimularea centrului setei (cînd osmolaritatea crește) sau inhibiția lui (cînd osmolaritatea scade). HAD va scădea eliminările de apă, în timp ce declanșarea senzației de sete va impulsiona aportul de apă. Dimpotrivă, inhibiția HAD va crește eliminările de apă, iar inhibiția centrului setei va scădea aportul exogen de apă.

Clasificare. Tulburările osmolarității plasmatice se întîlnesc în practica medicală, în cadrul afecțiunilor ce evoluează cu modificări ale concentrației plasmatice a sodiului (și/sau clorului), a glucozei, sau ureei sanguine. Ocazional, unele intoxicații medicamentoase, administrarea unor soluții macromoleculare (manitol, dextran, marisang), sau folosirea în scop diagnostic a unor soluții radioopace, pot realiza hiperosmolarități cu răsunet clinic definit.

O valoare normală a osmolarității plasmatice (300—310 mOsm/l) sau a osmolalității plasmatice (285—300 mOsm/kg H_2O) nu exclude o tulburare de osmolaritate. Folosind formula menționată mai înainte și avînd un sodiu de 120 mEq/l, glicemia 600 mg/dl și ureea 40 mg/dl vom avea o osmolaritate de $(125+10)\times2+33+7=310$ mOsm/l. În această situație, modificată este nu valoarea, ci structura osmolară (stare disosmolară).

Tulburările osmolarității plasmatice pot fi împărțite în trei categorii principale, fiecare din ele cuprinzînd mai multe forme clinicobiologice (tabelul V.2).

Tabelul V.2

Tulburările osmolarității plasmatice

1. Hiperosmolaritate
   - — hiperglicemică
   - — hipernatremică
   - — mixtă
   - — alte hiperosmolarități
2. Hipoosmolaritate
   - — hiponatremică
   - — hipocloremică
3. Disosmolaritate
   - — hiponatremie cu hiperglicemie
   - — hiponatremie cu hiperazotemie
   - — hiponatremie cu hiperglicemie și hiperazotemie

STĂRILE HIPOOSMOLARE

Definire și frecvență. O scădere a osmolarității plasmatice sub valorile normale (285—300 mOsm/kg H_2O) se întîlnește relativ rar în practica medicală. Acest lucru se datorează faptului că o hipoosmolaritate nu poate fi dată decît de scăderea sodiului și/sau clorului plasmatic. Hipocloremia fără hiponatremie este o tulburare posibilă, dar rară. Ea face parte din tabloul biologic al alcalozei hipocloremice, consecință a vărsăturilor prelungite, care realizează o pierdere mai mare de Cl^- decît de Na^+.

Întrucît participarea neelectrolitică în scheletul osmolar este mică, reprezentată în special de glucoza sanguină (5,5 mOsm/l pentru o glicemie de 1 g/l) și întrucît o hipoglicemie chiar severă (de ex. 15 mg/dl) nu reușește să influențeze osmolaritatea plasmatică cu mai mult de 3—4 mOsm/l, rezultă că o hipoosmolaritate plasmatică este indusă practic numai de o scădere a sodiului plasmatic.

Hiponatremia nu înseamnă totdeauna hipoosmolaritate. Prezența în sînge a unor substanțe osmotic active, ca de ex. glucoza, în concentrații mari „poate compensa“ deficitul osmotic realizat de hiponatremie, evitînd crearea unui gradient de osmolaritate e.c. — i.c. și în consecință, deplasările de lichid între aceste sectoare care ar însoți acest gradient. Vorbim în această situație de stări *disosmolare*.

O hipoosmolaritate trebuie deosebită de o pseudohipoosmolaritate, întîlnită (ca și pseudohiponatremia) în situațiile în care, solidele plasmei (lipide, proteine) cresc excesiv de mult.

Hipoosmolaritatea hiponatremică. Hipoosmolaritatea se întîlnește aproape invariabil la bolnavii cu hiponatremie (2). În hiponatremia hipotonă, cu scăderea cantității totale de sodiu, elementul patogenetic principal pare a fi reprezentat de deficitul de sodiu *per se*. În hiponatremia hipotonă evoluînd cu o cantitate normală (sau aproape normală) de sodiu în organism, manifestările clinice majore par a ține de hipoosmolaritate, motiv pentru care vor fi descrise aici.

Principalele cauze de hiponatremie hipotonă sînt indicate în tabelul V.3.

Tabelul V.3

Hiponatremiile hipotone fără deficit absolut de Na

A. Intoxicația acută cu apă — administrarea rapidă de apă plus:
    1. Hipovolemie acută
    2. În cursul administrării de medicamente antidiuretice
    3. În cursul perioadei postoperatorii precoce
    4. În cursul sarcinii și nașterii
    5. Schizofrenie
    6. Alterarea cronică a eliminării de apă

B. Hiponatremia cronică
    1. Sindromul de secreție inadecvată de HAD
    2. Administrarea de medicamente antidiuretice
    3. Reinstalarea pragului de reglare a osmolarității
    4. Deficiență de glucocorticosteroizi
        a. Hipopituitarism anterior
        b. Întreruperea bruscă a tratamentului steroidic
    5. Hipotiroidism sever
    6. Depleție severă de K+ cu/ori fără diuretice
    7. Boli renale cronice

Intoxicația acută cu apă, realizează rapid (în cîteva ore) o hiponatremie care de regulă ajunge sub 130 mEq/l. Cauza este reprezentată de obicei de un aport important de apă la bolnavi cu tulburări ale mecanismului de eliminare a apei. Aceste tulburări pot fi secundare administrării unor stimuli neosmotici ai eliberării de HAD (opiacee, barbiturice), la bolnavi chirurgicali sau din servicii de obstetrică și ginecologie.

Severitatea tabloului clinic este dependentă atît de mărimea hiponatremiei, cît și de viteza cu care ea se instalează. Bolnavul prezintă tensiune intracerebrală manifestată prin cefalee, anorexie, grețuri și uneori vărsături. Cînd hiponatremia este mare sau cînd instalarea ei este rapidă, pot să apară crampe musculare, obnubilare și chiar comă. Examenul clinic pune în evidență scăderea reflexelor osteotendinoase, edem papilar și alte semne de tensiune intracraniană. Deși expansiunea sectorului intracelular afectează toate organele, principalele manifestări clinice sînt legate de creșterea apei din creier, organ aflat într-o cutie inextensibilă. Alterarea ireversibilă a centrilor hipotalamici, provocată de creșterea presiunii intracerebrale, explică și mortalitatea mare (peste 50% din cazuri) întîlnită în aceste situații.

Hiponatremia cronică poate fi întîlnită în mai multe situații și în special în cursul administrării cronice a unuia din medicamentele incluse în tabelul V.4. Mai frecvent se înregistrează după clorpropamidă, opiacee și barbiturice: „reinstalarea osmostatului“ la valori ale sodiului situate între 125—130 mEq/l sau la o osmolaritate între 270—280 mOsm/l se întîlnește mai rar. Osmostatul funcționează corect, dar la un nivel anormal. Revenirea sodiului la valori normale stimulează secreția de HAD și induce o diureză hipertonă. Insuficiența de glucocorticosteroizi (retenție scăzută de natriu în tubul distal), depleția de potasiu (care interferă cu reabsorbția sodiului) și hipertiroidismul sever (printr-un mecanism insuficient cunoscut) pot evolua cu hiponatremie mai mult sau mai puțin importantă.

Tabelul V.4

Factorii neosmotici afectînd eliminarea de apă (după Goldberg, 7)

A. Prin stimularea secreției de HAD
   1. Hipovolemia (scăderea volumului plasmatic eficient)
   2. Durerea, traumatismul, tulburări psihologice (anxietate, schizofrenie acută)
   3. Medicamente: nicotină, barbiturice, opiacee, clorpropamidă, tolbutamid, clofibrat, vincristină, vinblastină, carbamazepină (Tegretol), izoproterenol

B. Prin potențializarea efectelor renale ale HAD
   1. Clorpropamidă
   2. Acetaminofen
   3. Inhibitorii sintezei de prostaglandine

C. Prin acțiune directă de stimulare a efectelor HAD
   1. Substanțe antidiuretice produse de tumori maligne
   2. Doze farmacologice de oxitocină

D. Prin alterarea primitivă a reabsorbției sodiului și apei (independent de HAD)
   1. Eliberarea redusă a lichidului hipoton din tubul proximal (scăderea filtrării glomerulare și accentuarea reabsorbției tubulare proximale)
   2. Interferența cu transportul de sodiu în tubul distal (diuretice, hipercalcemie, hipopotasemie)
   3. Permeabilitatea anormală a tubului distal

Prin hiponatremiile cronice, o mențiune specială trebuie făcută pentru *sindromul de secreție inadecvată de HAD* (SIADH — „Syndrome of inappropriate secretion of ADH“), definit prin asocierea următoarelor condiții: hiponatremie cu hipoosmolaritate extracelulară; persistența eliminării renale de sodiu (de regulă peste 40 mEq/l, cantitatea *per* 24 ore fiind egală cu ingestia); absența semnelor clinice de depleție de volum; diluție urinară submaximală (de ex. 250 mOsm/l la un Na de 127 mEq/l);

funcţie renală normală; funcţie suprarenală normală (1). Patogenia acestei tulburări este legată de secreţia de HAD independentă de stimulii osmotici. Ca urmare vor fi alterate: eliminarea de apă (scăzută), sodiul plasmatic (scăzut), apa corpului (crescută). Tulburările (hiponatremia hipotonă şi natriureza) pot fi corectate prin restricţie hidrică. Cauzele SIADH pot fi grupate în: tumori maligne cu secreţie de HAD sau analogi (pulmonare, pancreatice, prostatice sau cu altă localizare = sindrom endocrin paraneoplazic), secreţie excesivă de HAD sau substanţe înrudite; tulburări asociate cu dereglarea secreţiei de HAD (traumatisme sau tumori cerebrale, accidente vasculare cerebrale, meningite etc.).

Tratamentul hipoosmolarităţii hiponatremice capătă caracter de urgenţă la bolnavii cu intoxicaţie acută de apă cu simptome clinice evidente şi/sau progresive. Hiperhidratarea celulară (cu pericolul hernierii trunchiului cerebral) impune decongestionarea intracerebrală, ce poate fi obţinută prin administrarea de soluţii saline hipertone (30 g/l adică 513 mEq/l, sau 50 g/l sau 855 mEq/l).

Cantitatea de sodiu ce urmează a fi administrată unui bolnav de 70 kg poate fi calculată în funcţie de natriul prezent şi de valoarea la care dorim să ajungem, după formula:

$$\text{mEq Na} = (\text{Na plasmatic dorit} - \text{Na plasmatic actual}) \times (70\ \text{kg} \times 0{,}6)$$

Dacă Na^+ actual este de 115 mEq/l şi dorim să ajungem la un Na de 125 mEq/l, cantitatea de Na necesară va fi de: $(125-115) \times (42\ \text{mEq/l}) = 420$ mEq. Aceasta înseamnă 818 ml din soluţia salină conţinînd 30 g/l NaCl. La vîrstnici sau la cei cu afecţiuni cardiovasculare, la care expansiunea volumului extracelular poate fi periculoasă, administrarea soluţiilor saline trebuie să fie prudentă sau, şi mai bine, asociată cu administrarea concomitentă de furosemid i.v. Determinarea periodică a electroliţilor sanguini şi urinari (Na^+ şi K^+), a diurezei şi a greutăţii, este necesară pentru a evita accidentele legate de hiperhidratare (4; 5).

La bolnavii cu hiponatremie cronică, fără semne clinice de hipoosmolaritate sau cu semne discrete, tratamentul cel mai adecvat constă în restricţia hidrică (500 ml/zi). Pierderile insensibile de apă pe cale cutanată şi respiratorie, reprezentate de apă pură, vor corecta hiponatremia şi hipoosmolaritatea concomitentă. La aceasta contribuie şi scăderea eliminărilor urinare de natriu.

În SIADH, pe lîngă restricţia de apă, pot fi folosite medicamentele antagonizante ale HAD precum carbonatul de litiu şi demelocilina (900—1 200 mg/zi), care au însă un potenţial nefrotoxic marcat. O metodă mai simplă şi eficientă preconizată în ultima vreme constă în administrarea orală a 30—60 g uree repartizată în două prize. Diureza osmotică indusă de eliminarea urinară a ureei scade paralel eliminările de Na^+ pe această cale, ducînd în cîteva zile la corectarea hiponatremiei şi hipoosmolarităţii plasmatice.

STĂRILE HIPEROSMOLARE

Definire şi clasificare. O creştere a osmolarităţii plasmatice peste valorile normale se întîlneşte destul de frecvent în practica medicală. Tulburările caracteristice stărilor hiperosmolare apar numai în condiţiile creşterii osmolarității eficiente, adică în situațiile în care se realizează un gradient de osmolaritate i.c. — e.c. Dintre substanțele predominant e.c. prezente în mod normal în sînge și a căror creștere poate realiza o hiperosmolaritate în acest spațiu, două au valoare practică: sodiul (140 mEq/l extracelular și 15 mEq/l intracelular) și glucoza (5 mmol/l* extracelular și 1 mmol/l intracelular). Hiperosmolaritățile hipertone pe care le realizează pot fi hipernatremice, hiperglicemice sau mixte. Alte substanțe osmotic active ca sorbitolul, manitolul, glicerolul, pot crește osmolaritatea e.c. proporțional cu concentrația lor plasmatică. Aceste creșteri însă nu pot fi realizate decît prin administrarea lor i.v.

O hiperosmolaritate mai poate fi indusă în mod voit, în scop terapeutic (pentru edem cerebral) sau diagnostic (diferențierea între insuficiența renală funcțională și cea organică), cînd se introduc i.v. soluții hipertone de manitol (greutate moleculară 182, osmolaritate 549 mOsm/l pentru soluția 20%), glicerol (greutate moleculară 92, osmolaritate 1 086 mOsm/l pentru soluția 10%) sau soluții radioopace pentru urografie (cca 1 500 mOsm/l).

O hiperosmolaritate normotonă (fără realizarea unui gradient de osmolaritate i.c. — e.c.) se întîlnește în alte două situații: în hiperazotemii (creșterea ureei sanguine cu 100 mg/dl produce o mărire a osmolarității cu 16,6 mOsm/l) și în ingestia masivă de alcool (creșterea etanolului cu 100 mg/dl produce o mărire a osmolarității cu 21,7 mmol/l**). Întrucît atît ureea, cît și alcoolul etilic difuzează rapid prin membranele biologice, ele realizează o hiperosmolaritate în toate sectoarele hidroosmolare ale organismului, fără a realiza un gradient de osmolaritate i.c. — e.c. (fără hipertonie). Tulburările ce apar în aceste din urmă situații sînt secundare creșterii concentrației substanței respective și efectelor metabolice individuale pe care le realizează și nu modificării de osmolaritate.

Hiperosmolarități hipernatremice. Hipernatremia poate să apară prin două mecanisme: cîștig de sodiu sau pierdere de apă. Cele mai frecvente cauze de hipernatremie au fost discutate în capitolul I.

Cîștigul de sare apare de regulă accidental. Exemplul tipic este consumul apei de mare (cca 1 000 mOsm/kg apă) la naufragiați. Pentru eliminarea excesului osmolar realizat față de soluțiile izotone (300 mOsm/l), organismul recurge la apa proprie, ceea ce realizează în scurt timp o deshidratare hipertonă (fig. V.3).

Creșterea sodiului în sectorul e.c. produce ca primă modificare o concentrație a volumului i.c. Într-o primă etapă, în care volumul e.c. este normal, surplusul de apă provenit din celule induce o expansiune a acestui spațiu și poate precipita un puseu hipertensiv sau un edem pulmonar acut. În realitate însă, creșterea volumului e.c. induce rapid o diureză, prin care însă se elimină un număr limitat de mOsm/kg apă (de obicei puțin peste 300 mOsm/l), eliminarea surplusului de sarcină osmolară antrenînd pierderea unei cantități proprii de apă.

În situațiile în care se realizează un cîștig de clorură de sodiu 34 mmol/g proveniți din 17,1 mEq Na^+ și 17,1 mEq/Cl^-), presupunînd că apa corpului a rămas neschimbată, concentrația plasmatică a sodiului va indica excesul acestui cation în organism. Trebuie menționat că excesul de sodiu este diluat în apa e.c., care în această situație crește pe seama apei i.c. atrasă în afara celulei de către osmolaritatea crescută.

---

* 100 mg/dl ori 1 g/l=5,5 mmol/l.

** Greutatea moleculară a etanolului este46.

Excesul de sodiu din organism poate fi calculat pe baza sodiului plasmatic:

Excesul de natriu=0,6 × greutate (în kg) × (Na actual — 140). Dacă natriul plasmatic actual al unui subiect de 70 kg este de 160 mEq/l, excesul de sodiu va fi de $0{,}6 \times 70 \times 20 = 840$ mEq. În această situație, deficitul *relativ* de apă poate fi calculat din formula:

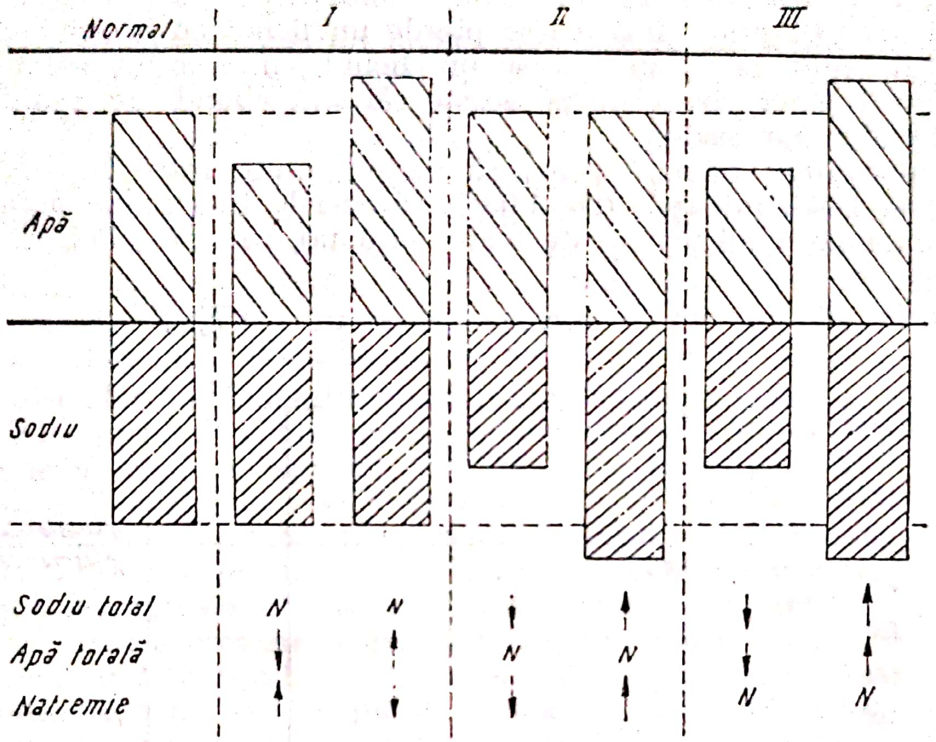


Fig. V.3 — Variațiile natriemiei plasmatice în raport cu sodiul total și apa totală a corpului. I. Cantitate normală a sodiului în organism: natriemia scăzută sau crescută în raport cu cantitatea de apă scăzută sau crescută. II. Cantitatea normală de apă, sodiul total scăzut sau crescut: natriemia scăzută sau crescută. III. Modificare paralelă a apei și sodiului: natriemia normală (după Mincu și Ionescu-Tîrgoviște).

$$\text{Deficitul de apă (l)} = \frac{\text{mEq Na cîștigat}}{140} \quad \text{adică} \quad \frac{840}{140} = 6 \text{ l apă.}$$

Aceeași relație poate fi obținută din formula:

$$\text{Deficitul de apă (l)} = 0{,}6 \times \text{greutatea în kg} \times \left(\frac{\text{Na actual}}{140} - 1\right).$$

Acest calcul este corect numai în prima etapă care urmează cîștigului de sare, întrucît ulterior pierderile de Na prin urină și de apă pe cale renală și extrarenală modifică situația inițială.

Pierderea de apă pură. Pierderile de apă pură prin perspirație insensibilă (pulmonară sau cutanată) realizează cel mai rapid o hiperosmolaritate hipernatremică. Prin hiperventilație se pierd cca 150 ml apă/oră, iar prin perspirația insensibilă cutanată, 350 ml apă pentru fiecare grad peste 37°C. Acestea sînt pierderile suplimentare peste cca 500 ml apă eliminate pe aceste căi în mod obișnuit. O deshidratare hipertonă se realizează și prin pierderea de lichide hipotone (sub 300 mOsm/l): prin transpirație se pierde un lichid cu o osmolaritate de cca 110 mOsm/l, aceasta crescînd cînd transpirațiile sînt foarte abundente (prin conținutul mai mare în Na Cl); prin vărsături se pierde un lichid cu o osmolaritate de cca 180 mOsm/l, iar prin diaree un lichid cu o osmolaritate de cca 200 mOsm/l. Cînd pierderile pe aceste căi sînt abundente, osmolaritatea lichidului eliminat scade.

Osmolaritatea urinară poate să varieze mult, între 50 Osm/l (D=1 001) și 1 400 mOsm/l (D=1 035). Pierderile hidrice pe această cale pot fi hipotone (cînd urina este foarte diluată), izotone (cînd urina are o densitate de 1 010 și conține 300 mOsm/l) sau hipertone (cînd urina este foarte concentrată). O deshidratare hipertonă va fi indusă de o urină diluată, cu o osmolaritate mai mică de 300 mOsm/l (fig. V.4).

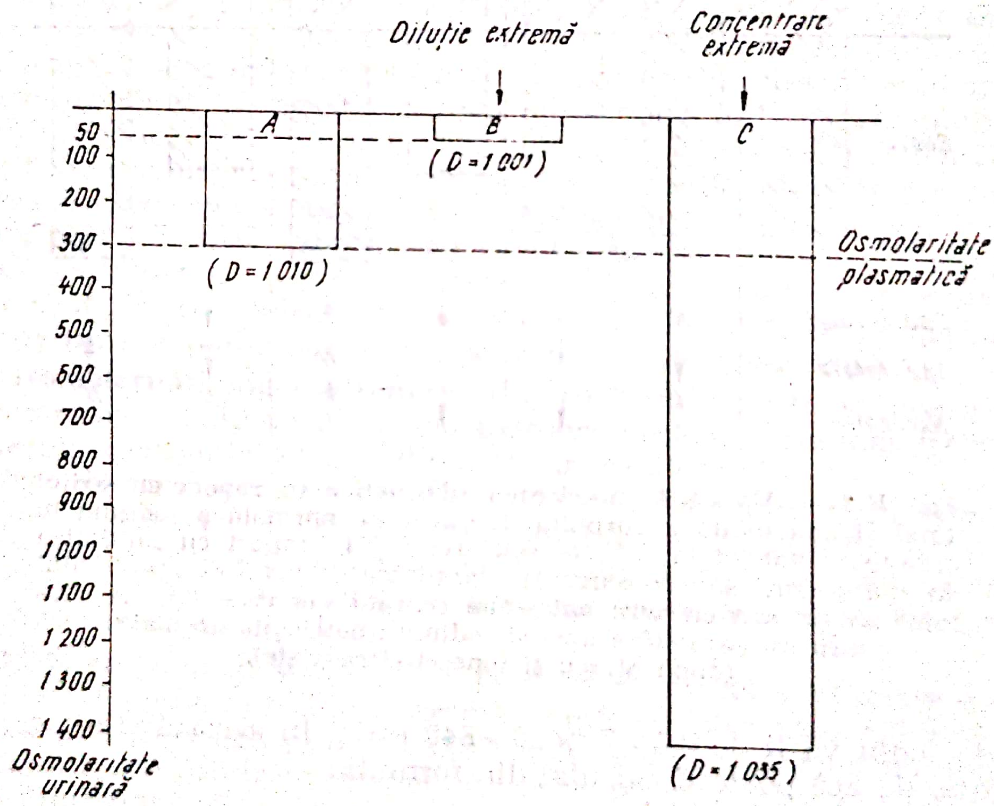


Fig. V.4 — Capacitatea de reglare osmolară a rinichiului se exprimă prin posibilitatea realizării unei urini extrem de diluate sau, dimpotrivă, extrem de concentrate.

Consecința pierderii de apă pură este afectarea în mod egal a spațiului e.c. și i.c. Datorită osmolarității e.c., volumul lichidian în acest spațiu este multă vreme menținut, explicînd păstrarea cvasinormală a presiunii arteriale la bolnavii cu deshidratare hipertonă. Pentru acest motiv, deshidratarea prin pierdere de apă trebuie avută în vedere la bolnavii hipernatremici, cu presiune arterială normală și osmolaritate urinară care depășește dublul osmolarității plasmei. Face excepție deshidratarea din diabetul insipid, apărută prin alterarea mecanismului de concentrare urinară. Și în această situație, deficitul de apă poate fi calculat prin formula:

$$\text{Deficit de apă}=0{,}6\times\text{greutatea în kg}\times\left(1-\frac{140}{\text{Na actual}}\right).$$

La bolnavii care au pierdut lichide hipotone se întîlnește mai frecvent hipotensiunea ortostatică, colapsul și oliguria (3). Coexistența unei hipotensiuni asociate cu o natremie numai moderat crescută (160—165 mEq/l) sugerează pierderea de lichide hipotone (mai mare de apă, dar și de electroliți). Oliguria care caracterizează acești bolnavi este indusă atît de scăderea filtratului glomerular (prin contracția spațiului intravascular), cît și de creșterea reabsorbției tubulare de apă (prin stimularea de către hipertonicitatea secreției HAD). În pofida hipernatremiei, natriuria este scăzută, rareori depășind 10 mEq/l, exprimînd efortul organismului de apărare a capitalului sodic scăzut al corpului.

Hiperosmolarități hiperglicemice. Hiperglicemia este un „simptom biochimic“ care poate fi întîlnit în numeroase situații. Cel mai adesea, o glicemie *à jeun* crescută exprimă existența unui diabet zaharat. În alte cazuri însă, hiperglicemia indică tulburarea tranzitorie a uneia din verigile mecanismului homeostatic glicemic (tabelul V.5.). Alteori, intervenția unuia sau a mai multor factori hiperglicemianți induce la un diabetic cunoscut o hiperglicemie suficient de mare pentru a realiza o hiperosmolaritate e.c. Fiecare creștere a glucozei sanguine cu 18 mg/dl mărește osmolaritatea cu 1 mOsm/l. Întrucît glucoza este o substanță predominant e.c. (concentrația i.c. este în jur de 20 mg/dl), orice hiperglicemie importantă este capabilă să realizeze un gradient de osmolaritate cu valoare pozitivă e.c., fapt care va determina migrarea în acest sector a unei cantități de apă provenind din interiorul celulelor.

O formă gravă de hiperosmolaritate este coma diabetică hiperosmolară fără cetoacidoză (vezi capitolul III.B).

Tabloul biologic al acestei come este dominat de *hiperosmolaritate* (între 350 și 450 mOsm/l), hiperglicemie (5—15 g/l) și hipernatremie (de

Tabelul V.5

Clasificarea hiperglicemiilor

A. Hiperglicemiile „permanente“ (diabetul zaharat)

B. Hiperglicemiile „tranzitorii“

1. Suprasolicitare pancreatică (aport i.v. crescut de glucoză)
2. Medicație hiperglicemiantă (corticoterapie, diuretice tiazidice, diazoxid, difenilhidantoină etc.)
3. Hiperglicemiile de *stress* (traumatisme craniene, arsuri, infarct miocardic, șoc caloric, pancreatite acute, deshidratări hipertone etc.)
4. Scăderea consumului periferic de glucoză (hipotermie indusă, anestezie, stări hipoxice acute)

obicei peste 150 mEq/l, fără ca aceasta să fie obligatorie). În multe cazuri, sodiul plasmatic este „pseudonormal“, consecință a hiperglicemiei care induce o scădere artificială (prin hemodiluție) a sodiului cu 1,6 mEq/l pentru fiecare creștere glicemică cu 100 mg/dl. Obținerea valorii „sodiului corectat“ se face după formula:

$$\underset{\text{corectat}}{\text{Na plasmatic}} = \underset{\text{măsurat}}{\text{Na plasmatic}} + \left(\frac{\text{excesul de glucoză sanguină, mg/dl}}{100} \times 1{,}6\right)$$

La un Na plasmatic de 155 mEq/l și o glicemie de 7 g/l, valoarea reală a sodiului va fi de 165 mEq/l.

BIBLIOGRAFIE — Tulburări ale osmolarității plasmatice

1. **Decoux G., Genette F.** — Use for long-term treatment of SIADH, Br. Med. J., 1981, 2, 1 081—1 086.
2. **Goldberg M.** — Hyponatraemia, Med. Clin. N. Amer., 1981, 65, 251—263.
3. **Halter J. B., Goldberg A. P., Robertson G. L., Porte D. Jr.** — Selective osmoreceptor dysfunction in the syndrome of chronic hypernatriemia, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1977, 44, 609—612.
4. **Hilton P., Flear C. G. T.** — Hypernatremia and severity and outcome of myocardial infarction, Br. Med. J., 1979, 1, 1 249—1 256.
5. Hyponatraemia (Editorial), Lancet, 1978, 1, 642, 644.

TULBURĂRILE ECHILIBRULUI ACIDOBAZIC

Considerații fiziologice. Menținerea homeostaziei acidobazice este una din funcțiile fundamentale ale organismului. În condiții de repaus, concentrația ionilor de hidrogen [H⁺] de care depinde reacția acidobazică este de 40 mEq/l, ceea ce corespunde unui pH de 7,40.

Concepția modernă a echilibrului acidobazic se bazează pe teoria protonică a lui Brønsted și Lowry, care definește acidul ca o moleculă sau un ion capabil să elibereze un proton,

$$\underset{\text{acid}}{A^{n}} \rightleftharpoons \underset{\text{proton}}{H^{+}} + \underset{\text{bază}}{B^{n-1}} \qquad (1)$$

iar baza ca o moleculă sau un ion capabil să accepte un proton.

$$\underset{\text{bază}}{NH^{3}} + \underset{\text{proton}}{H^{+}} \rightleftharpoons \underset{\text{acid}}{NH_4^{+}} \qquad (2)$$

Reacțiile 1 și 2 reprezintă simplificarea unor procese mult mai complexe, care presupun existența unor perechi conjugate de acizi și baze:

$$\underset{\text{acid 1}}{A^{n}} + \underset{\text{bază 2}}{HOH} \rightleftharpoons \underset{\text{bază 1}}{B^{n-1}} + \underset{\text{acid 2}}{H_3O^{+}} \qquad (3)$$

sau

$$\underset{\text{bază 1}}{\text{bază}} + \underset{\text{acid 2}}{HOH} \rightleftharpoons \underset{\text{acid 1}}{\text{acid}} + \underset{\text{bază 2}}{OH^{-}} \qquad (4)$$

În reacțiile 3 și 4 se observă că molecula de apă poate juca rolul atît de bază (ecuația 3), cît și de acid (ecuația 4). Această proprietate a moleculei de apă (numită amfolit) este consecința fenomenului de *autoprotoliză*, adică de autodisociere a unei molecule de apă (ecuația 5)

$$\underset{\text{bază}}{HOH}+\underset{\text{acid}}{HOH}\rightleftharpoons \underset{\text{acid}}{H_3O^+}+\underset{\text{bază}}{OH^-} \qquad (5)$$

La 25°C, apa pură conține disociate un număr infim de molecule de apă rezultînd o „concentrație" a ionului hidroniu $[H_3O^+]$ de $1{,}0\times10^{-7}$ M, ceea ce înseamnă 0,0000001 Eq/l sau 100 mEq/l. În această situație, concentrația ionului $[OH^-]$ rezultată din autoprotoliza apei este egală, definind pH-ul neutru de 7. În mod arbitrar, se consideră mediu acid acela în care concentrația $[H_3O^+]$ este mai mare decît concentrația $[OH^-]$, iar mediu alcalin (bazic) acela în care concentrația $[OH^-]$ este mai mare decît concentrația $[H_3O^+]$.

Tăria unui acid sau a unei baze sînt definite prin pKa și pKb, care înseamnă pH-ul mediului la care jumătate din acidul și baza respectivă sînt disociate. Cu cît pKa al unui acid este mai mare, cu atît acidul este mai tare. Acidul lactic, de exemplu, are un pK de 3,8. Aceasta înseamnă că la pH-ul de 3,8 jumătate din acidul lactic este disociat (acționează ca acid). La pH-ul fiziologic al organismului (în jur de 7,4), practic întregul acid lactic este disociat, astfel încît pentru mediul organismului acesta este un acid puternic. Se știe dealtfel că acumularea lactatului în lichidele biologice induce o acidoză metabolică puternică. Tot astfel, acumularea de acid acetoacetic (pK 3,8) și beta-hidroxibutiric (pK 4,8) în cetoacidoza diabetică, explică scăderile marcate ale pH-ului întîlnite în această situație.

Dacă un acid sau o bază sînt adăugate în apa pură, pH-ul acesteia va scădea și respectiv va crește proporțional. Introducerea în organism însă a unui acid sau a unei baze influențează mult mai puțin pH-ul, datorită intervenției sistemelor *tampon*. Acestea sînt sisteme chimice care pot accepta (cînd pH-ul soluției crește) sau pot elibera (cînd pH-ul soluției scade) ioni de H^+. Lichidele biologice conțin mai multe sisteme tampon, distribuite în mod inegal în diferitele sale sectoare: intracelular (cca 57% din întreaga capacitate tampon a corpului) acționează proteinele, fosfații și bicarbonatul; extracelular acționează bicarbonatul, fosfații, proteinele și hemoglobina. Cînd un acid nevolatil este adăugat lichidului extracelular sau intracelular, ionii H^+ rezultați din disocierea lui sînt captați de toate sistemele tampon existente, ponderea fiecăruia fiind proporțională cu concentrația lor și cu pK-ul lor. Fiecare sistem tampon intervine în tamponarea ionilor de H^+ atunci cînd pH-ul se apropie de pK-ul sistemului respectiv.

Pentru plasmă, în care acționează sistemul bicarbonatului, fosfaților și proteinatului (la care în eritrocite se adaugă hemoglobinatul), relația dintre cele 3 sisteme tampon este:

$$[H^+]=KA_1\cdot\frac{[CH_2\ CO_3]}{[HCO_3^-]}=KA_2\cdot\frac{[H_2\ PO_4]}{[HPO_4^=]}=KA_3\cdot\frac{[Pr\text{—}H]}{[Pr^-]}$$

Capacitatea tampon totală a organismului este apreciată la cca 15 mEq/kgcorp. Aceasta înseamnă că, pentru ca să se producă o acidoză profundă (pH 6,80), este nevoie ca unui adult (70 kg) să i se administreze

1 050 mEq ioni H^+. Două treimi din această capacitate tampon este dată de tampoanele intracelulare, care se află în schimb permanent (deși nu foarte rapid) cu tampoanele extracelulare, primele care intervin într-o tulburare acidobazică inițial extracelulară (2).

În spațiul extracelular (21% din capacitatea tampon totală), proteinele reprezintă 13,6%, bicarbonatul 6,1% și fosfatul 1,5% din puterea tampon. Datorită particularităților sistemului tampon al bicarbonatului, care se află în „circuit deschis" la nivelul plămînului (pe unde se poate elimina o cantitate mai mare sau mai mică de CO_2), acesta reprezintă principalul mecanism biochimic de amortizare al variațiilor de pH, atunci cînd modificarea concentrației ionilor de hidrogen este consecința creșterii sau scăderii bazelor tampon (hiperbazemie sau hipobazemie). În plus, regenerarea ionilor HCO_3^- la nivelul tubului renal este un proces extrem de eficient în refacerea bazelor tampon consumate în cursul unor agresiuni acide. În întreg organismul există circa 750 mEq/HCO_3^- (14 mEq/l intracelular, 23 mEq/l în LCR, 25 mEq/l intravascular și 29 mEq/l interstițial), principalele organe de producție fiind eritrocitele și rinichiul, organe care conțin anhidraza carbonică, enzimă ce mediază reacția:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

Modul în care acest sistem acționează cînd organismul este expus unei invazii acide sau bazice este redat în fig. V.5.

Întrucît sistemul bicarbonat-acid carbonic se află echilibru cu celelalte sisteme tampon ale organismului, determinarea HCO_3^- plasmatic constituie un indicator prețios al echilibrului acidobazic. Relația dintre concentrația HCO_3^- (normal 24 mEq/l) și acidul carbonic (normal 1,2 mEq/l) cu ph-ul este exprimată în ecuația Henderson-Hasselbach:

$$pH = pKa + \log \frac{HCO_3^-}{H_2CO_3} \text{ adică}$$

$$7{,}4 = 6{,}1 + \log \frac{24 \text{ mEq/l}}{1{,}2 \text{ mEq/l}}$$

Se observă că la pH de 7,40, raportul între HCO_3^-/H_2CO_3 este 20/1. Ori de cîte ori raportul între cele două componente rămîne 20/1, indiferent de valoarea absolută a HCO_3^- și CO_2 (care pot fi scăzute sau crescute), pH-ul rămîne normal.

Reacțiile ce au loc în cadrul sistemului bicarbonat/acid carbonic, cînd HCO_3^- scade (acidoză metabolică) sau crește (alcaloză metabolică) sau cînd CO_2 scade (alcaloză respiratorie) sau crește (acidoză respiratorie) sînt astfel îndreptate încît să restabilească raportul sistemului de 20/1 în vederea menținerii constante a pH-ului.

Homeostazia acidobazică. Deși concentrația ionilor de H^+ liberi în lichidele biologice este extrem de mică (cca 40 nEq/l), protonii sînt atît de activi încît modificări mici în concentrația lor influențează multe procese fiziologice.

În lichidul intracelular, datorită producției continuie de acizi, concentrația ionilor de H^+ este mai mare (cca 125 nEq/1) ceea ce corespunde unui pH de 6,90. În lichidul extracelular, pH-ul variază între 7,35 și 7,45, ceea ce corespunde unei concentrații a ionilor de H^+ de 45, respectiv 35 nEq/l. El este mai mic în sîngele venos (pH 7,35) decît în cel arterial (7,45), datorită efectului de „alcalinizare“ a sîngelui prin eliminarea CO_2 la nivelul plămînului.

O alimentație mixtă, echilibrată, conținînd 2 500 Kcal, prezintă o încărcare potențială acidă de aproximativ 50—100 mEq ioni H^+, mai mare cînd regimul este bogat în proteine animale, mai mică (chiar sub 50 mEq/zi), cînd regimul este bogat în alimente de origine vegetală. În alimente, cantitățile preformate de acizi sau de baze sînt nesemnificative. Acestea apar prin metabolizarea principiilor nutritive calorigene (proteine, glucide, lipide).

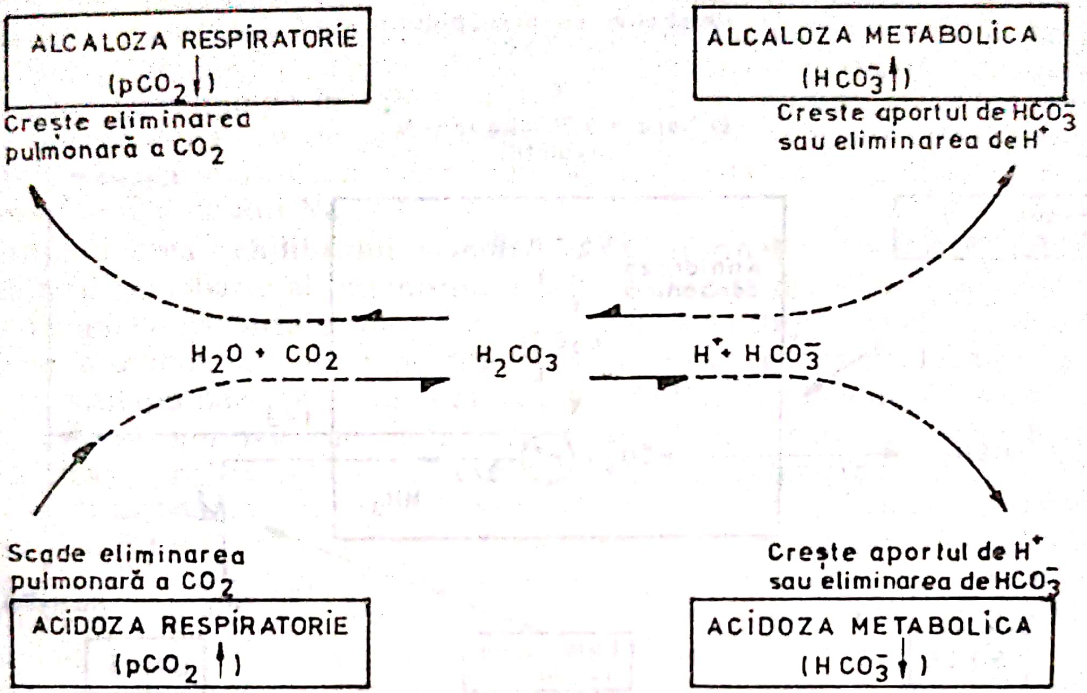

ALCALOZA RESPIRATORIE
(pCO2 ↓)
Creste eliminarea pulmonară a CO2
ALCALOZA METABOLICA
(HCO3- ↑)
Creste aportul de HCO3- sau eliminarea de H+
H2O + CO2
H2CO3
H+ + HCO3-
Scade eliminarea pulmonară a CO2
Creste aportul de H+ sau eliminarea de HCO3-
ACIDOZA RESPIRATORIE
(pCO2 ↑)
ACIDOZA METABOLICA
(HCO3- ↓)

Fig. V.5 — Intervenția sistemului bicarbonat/acid carbonic în reglarea acidobazică.

Principalele surse de acizi din alimente sînt: aminoacizii sulfurați (în special mationina și cistina), care dau naștere la acid sulfuric; fosfolipidele și fosfoproteinele, care dau naștere la acid fosforic; nucleoproteinele, din care rezultă acid uric. Se apreciază că din metabolizarea a 100 g proteine rezultă cca 60 mEq ioni H^+ nevolatili, transportați în organism sub formă de sulfați și fosfați, pH-ul fiziologic nepermițînd prezența acizilor tari, sulfuric sau fosforic. Întreaga producție de acizi nevolatili este eliminată în mod obligatoriu pe cale renală.

În afara acizilor nevolatili, din metabolismul intermediar rezultă cca 20 000—25 000 mEq CO_2, care în organism se transformă rapid în acid carbonic. Cînd pCO_2 este 40 ± 2 mmHg (valoare normală ce corespunde la 1,25 mEq/l), eliminarea pulmonară a CO_2 este egală cu producția tisulară. O creștere a pCO_2, asociată sau nu cu o modificare de pO_2, de pH sau de concentrație HCO_3^-, stimulează centrul respirator și prin hiperventilație pCO_2 este rapid readus către valoarea normală. Stimularea centrului respirator însă, poate fi produsă în anumite condiții numai de scăderea de pH, astfel încît normalizarea acestuia din urmă se va obține prin scăderea „compensatorie" a pCO_2.

Mecanismele renale implicate în reglarea eliminărilor de ioni H^+ acționează pe 3 căi și anume: reabsorbția de bicarbonat, eliminarea sărurilor de amoniu și eliminarea de aciditate titrabilă (fig. V.6). Toate cele trei procese au loc la nivelul tubului renal distal. Mecanismul central este reprezentat de formarea (din CO_2 și H_2O) a acidului carbonic care, disociindu-se eliberează HCO_3^- ce va fi reabsorbit în sînge și ionul de H^+, care va fi transferat fie unei molecule de NH_3 ce se va elimina sub formă de săruri de amoniu, fie unei molecule de fosfat bibazic, care se va elimina ca moleculă de fosfat monobazic. Astfel, printr-un mecanism complex supus unor multiple influențe (pCO_2, Cl^-, volum extracelular, K^+, aldosteron), rinichiul realizează, pe de o parte regenerarea bicarbonatului plasmatic, iar pe de alta eliminarea ionului H^+ (13).

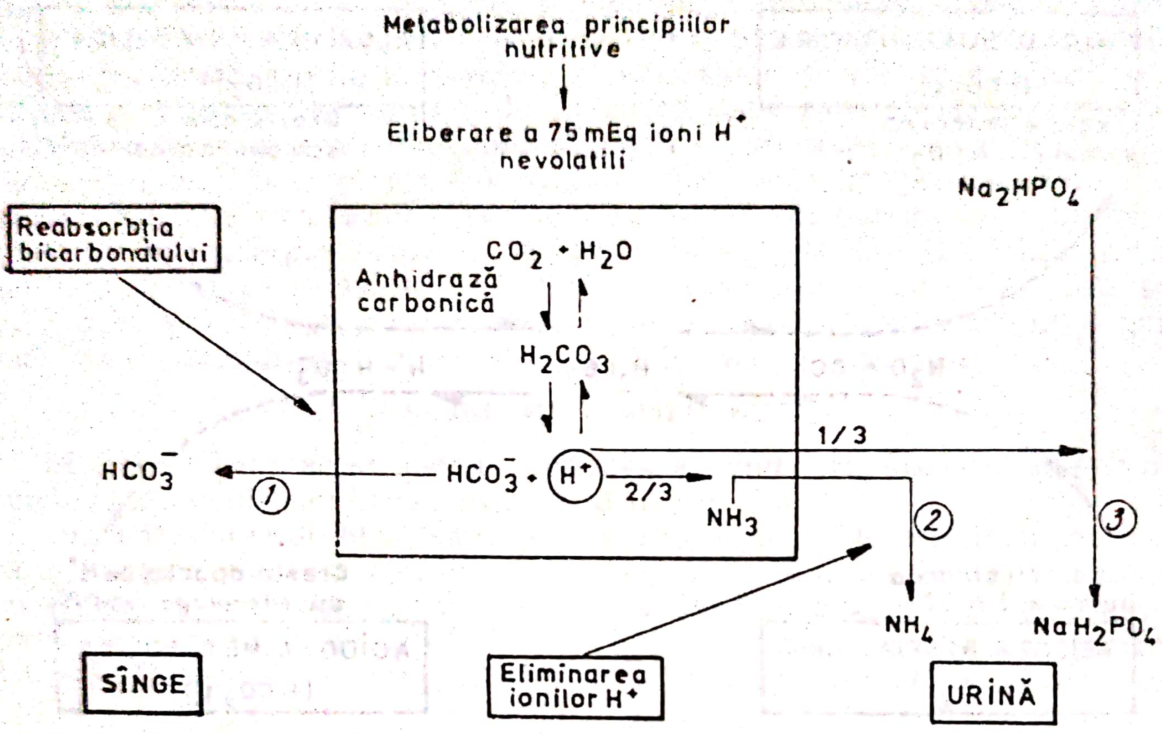

Metabolizarea principiilor nutritive
Eliberare a 75 mEq ioni H^+ nevolatili
Na_2HPO_4
Reabsorbția bicarbonatului
$CO_2 + H_2O$
Anhidrază carbonică
H_2CO_3
1/3
HCO_3^-
$HCO_3^- + H^+$
2/3
NH_3
①
②
③
NH_4
NaH_2PO_4
SÎNGE
Eliminarea ionilor H^+
URINĂ

Fig. V.6 — Mecanismele renale implicate în homeostazie acidobazică, cuprinzînd: reabsorbția bicarbonatului (1) și eliminarea ionilor de hidrogen prin formarea sărurilor de amoniu (2) și a acidității titrabile (3).

Cea mai acidă urină produsă în condiții obișnuite ajunge pînă la pH 4,4. Aceasta înseamnă că celula tubulară renală poate realiza un gradient de concentrație al ionilor de H^+ de 1 : 1 000, scăzînd pH-ul urinii primitive de la 7,40 (pH egal cu cel al sîngelui) pînă la 4,4. Chiar la acest pH mic, aproape întreaga cantitate de ioni H^+ este eliminată sub forma *tamponată*, adică sub formă de NH_4 și de aciditate titrabilă, reprezentată aproape exclusiv de fosfați. Așa se explică de ce în filtratul glomerular raportul $\frac{Na_2HPO_4}{Na\,H_2PO_4}$ este $\frac{5}{1}$ (predomină forma bibazică), în timp ce în urina finală, la un pH de 4,4, raportul poate să ajungă la $\frac{1}{400}$ (predomină forma monobazică). Deși în mod normal aciditatea titrabilă este de 15—25 mEq/zi, în acidozele mari ea poate crește la 100—250 mEq/zi; paralel, cantitatea de NH_4 poate să crească de la 50 mEq/zi la 200—250 mEq/zi.

Acidifierea urinii are loc de-a lungul întregului nefron, fiind mai importantă în tubul distal. La acest nivel, secreția ionilor H^+ este dependentă de reabsorbția Na^+. Cînd aportul de sodiu încetează, în urina finală Na^+ va scădea pînă la dispariție. Paralel scade și secreția acidă. Reglarea eliminărilor urinare de H^+ este legată de cantitatea de „sodiu endogen“ care ajunge în tubul distal. Acesta se numește endogen deoarece derivă din stocurile preexistente ale corpului și este în mod normal reabsorbit proximal. Cînd acest sodiu ajunge distal se înregistrează o accelerare a schimbului Na^+—H^+.

Investigarea echilibrului acidobazic. O informație completă privind echilibrul acidobazic al organismului este furnizată de investigația Astrup (după numele savantului danez care a imaginat echipamentul ce permite obținerea automată a unor parametri ce definesc reacția acidobazică precum și situația bazelor tampon ale organismului). În tabelul V.6 sînt indicate valorile normale ale parametrilor acidobazici, care au următoarea semnificație: pH-ul actual este pH-ul sîngelui determinat; pH-ul standard și bicarbonatul standard indică mărimea acestor parametri în condiții standard (pCO_2 40 mmHg, 37°C, saturație a Hb cu oxigen 100%); pCO_2 este presiunea parțială a bioxidului de carbon (care poate fi exprimată și în mEq/l, înmulțind mmHg cu 0,03, care este coeficientul de difuzibilitate al acestui gaz; normal $40 \times 0{,}03 = 1{,}25$ mEq/l; bazele tampon exprimă concentrația tuturor bazelor ce intervin în captarea sau eliberarea ionilor de hidrogen (bicarbonat, hemoglobină, proteine, fosfați); bazele tampon normale reprezintă valoarea teoretică la care s-ar ridica bazele tampon dacă nu ar exista o tulburare acidobazică; bazele exces indică deficitul de baze (cînd valoarea este negativă) sau excesul de baze (cînd valoarea este pozitivă); bicarbonatul actual este valoarea HCO_3^- în sîngele determinat; CO_2-total este suma dintre bicarbonatul actual și bioxidul de carbon dizolvat în plasmă, exprimat în mEq/l ($pCO_2 \times 0{,}03$).

Tabelul V.6

Parametrii Astrup — valori normale

pH actual	7,35—7,40
pH standard	7,35—7,40
pCO_2 (mmHg)	40
Bicarbonat standard (mEq/l)	20—24
Baze tampon (mEq/l)	40—50
Baze exces (mEq/l)	—2 la +2
Baze tampon normale (mEq/l)	40—50
Bicarbonat actual (mEq/l)	20—24
CO_2 — total (mEq/l)	24—27

Toți parametrii amintiți se citesc pe nomograma Siggaard-Andersen pe care se înscriu două izobare (orizontal) și două valori de pH (pH_1 și pH_2) obținute prin echilibrarea sîngelui bolnavului cu CO_2 la două presiuni parțiale diferite, dar cunoscute. Diagonala ce trece prin cele două valori de pH înscrise și plasate pe cele două izobare intersectează curbele ce indică parametrii respectivi. Interrelațiile dintre diferiții parametri acidobazici pot fi citate și pe o a doua nomogramă construită tot de Siggaard-Andersen (fig. V.7).

În absența unei investigații complexe de tip Astrup, este totuși nevoie de cunoașterea a cel puțin 3 parametri acidobazici și anume:

— un parametru care să definească *reacția acidobazică* (pH-ul și/sau [H^+] exprimată în nEq/l). O creștere a [H^+] (hiperhidrogenie) înseamnă *acidemie;* o scădere a [H^+] (hipohidrogenie) înseamnă *alcalemie;* o valoare normală a [H^+] (normohidrogenie), înseamnă o reacție acidobazică normală (10; 21; 25);

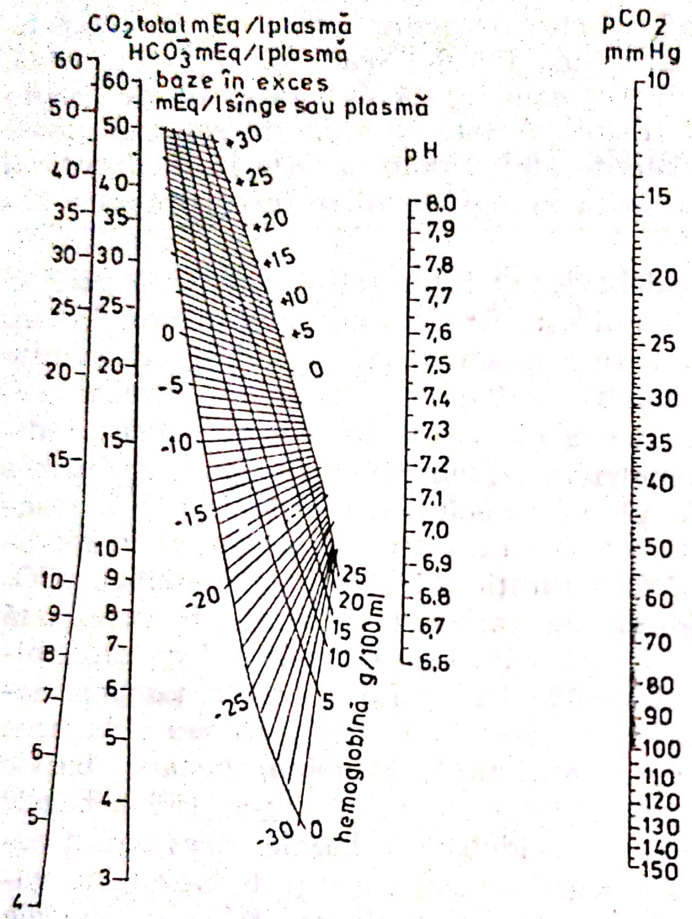


Fig. V.7 — Nomograma Siggaard-Andersen.

— un parametru care să definească *componenta respiratorie* a echilibrului acidobazic, care este pCO_2 (normal 40±2 mmHg sau 1,25 mEq/l); o creștere a pCO_2 înseamnă *hipercapnie* (întîlnită în acidoza respiratorie și în alcaloza metabolică), în timp ce o scădere a pCO_2 înseamnă *hipocapnie* (întîlnită în alcaloza respiratorie și acidoza metabolică);

— un parametru care să definească *componenta metabolică* (nerespiratorie) a echilibrului acidobazic care poate fi: bicarbonatul actual, CO_2-total, bazele tampon sau bazele exces. Indiferent care este disponibil, ei pot indica o *normobazemie* (valori normale), *hiperbazemie* (valori crescute în alcalozele metabolice și acidozele respiratorii) sau *hipobazemie* (valori scăzute în acidozele metabolice și în alcalozele respiratorii).

Pentru un diagnostic acidobazic corect este obligatorie cunoașterea celor trei parametri menționați. În practică, pe baza relației Henderson-

Hasselbach, se poate obține valoarea necunoscutei fie prin calcul, fie direct din nomograma interrelației pH—pCO_2—HCO_3^- (fig. V.8).

În unele servicii medicale, singura investigație acidobazică disponibilă este determinarea rezervei alcaline (obținută prin titrarea sîngelui cu un acid, proces în care bicarbonatul este transformat în bioxid de carbon, care este apoi captat și exprimat în volume de CO_2. Valoarea normală

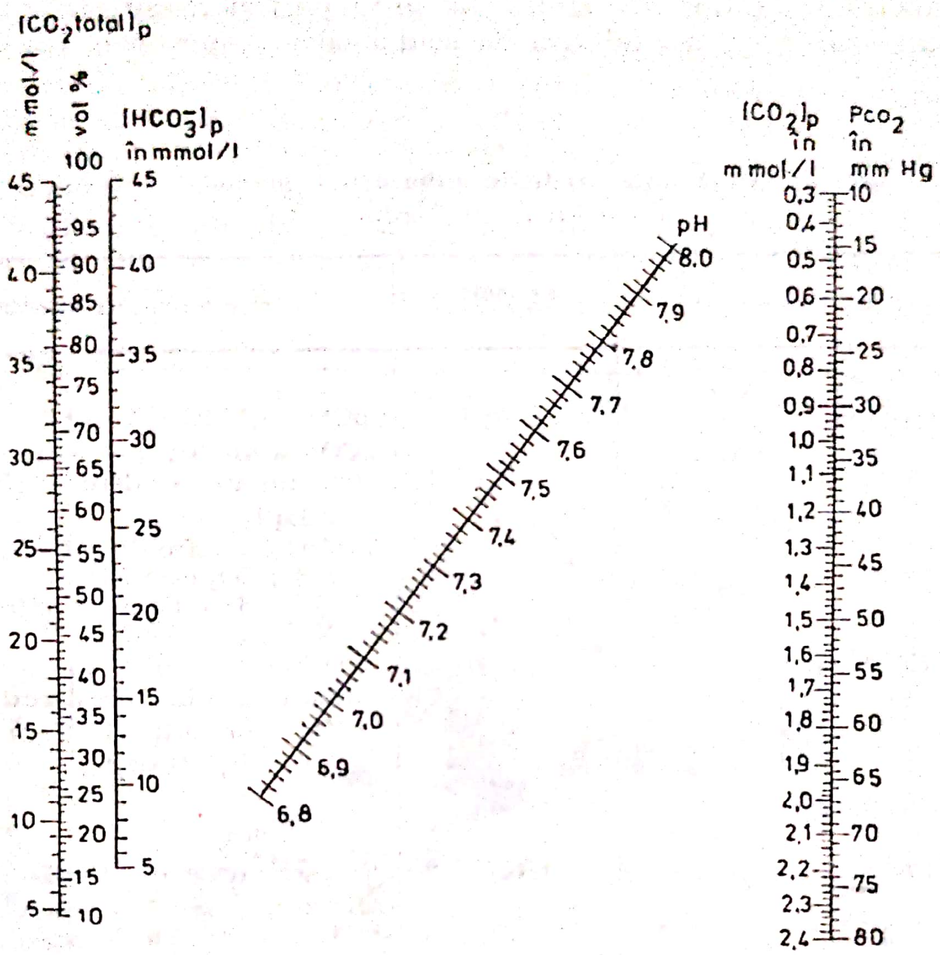


Fig. V.8 — Nomograma relației pH — pCO_2 — HCO_3.

este de 58—60 volume CO_2/100 ml, care împărțită la 2,2 indică concentrația plasmatică a HCO_3^- (normal 26 mEq/l).

Avînd valoarea HCO_3^- plasmatic se poate afla pCO_2 pe care trebuie să o aibă bolnavul, dacă compensarea respiratorie este normală după formula:

$$pCO_2 = (1{,}5 \times HCO_3^-) + 8 \pm 2$$

Se pot, de asemenea, calcula ultimele două cifre ale pH-ului bolnavului, adăugînd cifra de 15 la valoarea HCO_3^-. Un bolnav care are HCO_3^- 9 mEq/l, va avea un pH de 7,24 și pCO_2 de 21,5 mmHg (cu variații între 18,5 și 23, 5 mmHg).

Uneori (la bolnavi care au primit sedative sau prezintă o afecțiune respiratorie cronică), pCO_2 este mai mare și pH-ul real mai mic decît cel calculat, indicînd coexistența unei acidoze respiratorii supraadăugate.

Cînd în prezența unei alcaloze metabolice, se cunoaște numai valoarea HCO_3^-, calculul compensării fiziologice indică următorii parametri: un pCO_2 crescut cu 6 mmHg pentru fiecare creștere a HCO_3^- cu 10 mEq/l (la un HCO_3^- de 37 mEq/l, pCO_2 va fi de 48 mmHg).

$$pH=HCO_3^-+15=7{,}52$$

În tabelul V.7 (după 23), sînt indicate în plus și modificările compensatorii previzibile pentru tulburările acidobazice respiratorii acute și cronice.

Tabelul V.7

Clasificarea și caracteristicile tulburărilor acidobazice simple
(după Narins și Gardner) (23)

Modificare primară	Răspunsul compensator	Compensare previzibilă
Tulburări metabolice		
Acidoză $\downarrow\downarrow\downarrow HCO_3^-$	$\downarrow\downarrow pCO_2$	$pCO_2=1{,}5(HCO_3^-)+8\pm2$ pCO_2 scade cu 1—1,3 mmHg pentru fiecare scădere a HCO_3^- nɔ 1 mEq/l Ultimele 2 cifre de $pH=pCO_2$ (dacă pCO_2 este 7,28) HCO_3^-+15=ultimele 2 cifre de pH ($HCO_3^-=15$, $pH=7{,}30$)
Alcaloză $\uparrow\uparrow\uparrow HCO_3^-$	$\uparrow\uparrow pCO_2$	pCO_2 crește cu 6 mmHg pentru fiecare 10 mEq/l creștere HCO_3^- HCO_3^-+15=ultimele 2 cifre de pH ($HCO_3^-=35$, $pH=7{,}50$)
Tulburări respiratorii		
Acidoze		
acute $\uparrow\uparrow\uparrow pCO_2$	$\uparrow HCO_3^-$	HCO_3^- crește cu 1 mEq/l pentru fiecare 10 mmHg creșterea pCO_2
cronice $\uparrow\uparrow\uparrow pCO_2$	$\uparrow\uparrow HCO_3^-$	HCO_3^- crește cu 3,5 mEq/l pentru fiecare creștere cu 10 mmHg a pCO_2
Alcaloze		
acute $\downarrow\downarrow\downarrow pCO_2$	$\downarrow HCO_3^-$	HCO_3^- scade cu 2 mEq/l pentru fiecare 10 mmHg scădere a pCO_2
cronice $\downarrow\downarrow\downarrow pCO_2$	$\downarrow\downarrow HCO_3^-$	HCO_3^- scade cu 5 mEq/l pentru fiecare 10 mmHg scădere a pCO_2

Mecanismele de compensare a tulburărilor acidobazice. Orice invazie acidă sau bazică pune în acțiune mecanismele de compensare, pentru a readuce concentrația ionilor de hidrogen către valorile normale. În acest sens, primele care intervin sînt sistemele tampon intra- și extracelulare, capabile să capteze (cînd $[H^+]$ crește) sau să elibereze (cînd $[H^+]$ scade) ionii de hidrogen. Acestea reprezintă un sistem de acceptare sau eliberare *temporară* a ionilor H^+. Reglarea *definitivă* a echilibrului acidobazic este realizată de celulele tubulare renale, capabile să crească (în acidemie) sau să scadă (în alcalemie) eliminarea de ioni H^+ sub formă de săruri de amoniu sau de aciditate titrabilă (27). Al doilea organ ce intervine în eliminarea *efectivă* de valențe acide este plămînul, care asigură eliminarea bioxidului de carbon (acid potențial: $H_2O+CO_2 \rightleftharpoons H_2CO_3$). El intervine de asemenea în acidozele metabolice, compensînd scăderea HCO_3^- printr-o scădere proporțională a pCO_2, menținînd raportul HCO_3^-/CO_2 la o valoare de 20/1 și, în consecință, readucînd, temporar, pH-ul la normal.

Un lucru important pentru un diagnostic acidobazic corect, este stabilirea caracterului *primar* sau *secundar* (compensator) al modificării unui parametru acidobazic. Hipobazemia (HCO_3^- scăzut) poate fi întîlnită în acidoza metabolică (tulburare primară) sau în alcaloza respiratorie (tulburare secundară sau compensatorie). Hiperbazemia (HCO_3^- crescută) poate fi întîlnită în alcaloza metabolică (tulburare primară) sau în acidoza respiratorie (tulburare secundară sau compensatorie). Hipocapnia (scăderea pCO_2) poate fi întîlnită în alcaloza respiratorie (tulburarea primară) sau în acidoza metabolică (tulburare secundară, compensatorie). În fine, hipercapnia (creșterea pCO_2) poate fi întîlnită în acidoza respiratorie (tulburare primară) sau în alcaloza metabolică (tulburare secundară, compensatorie) (fig. V.9).

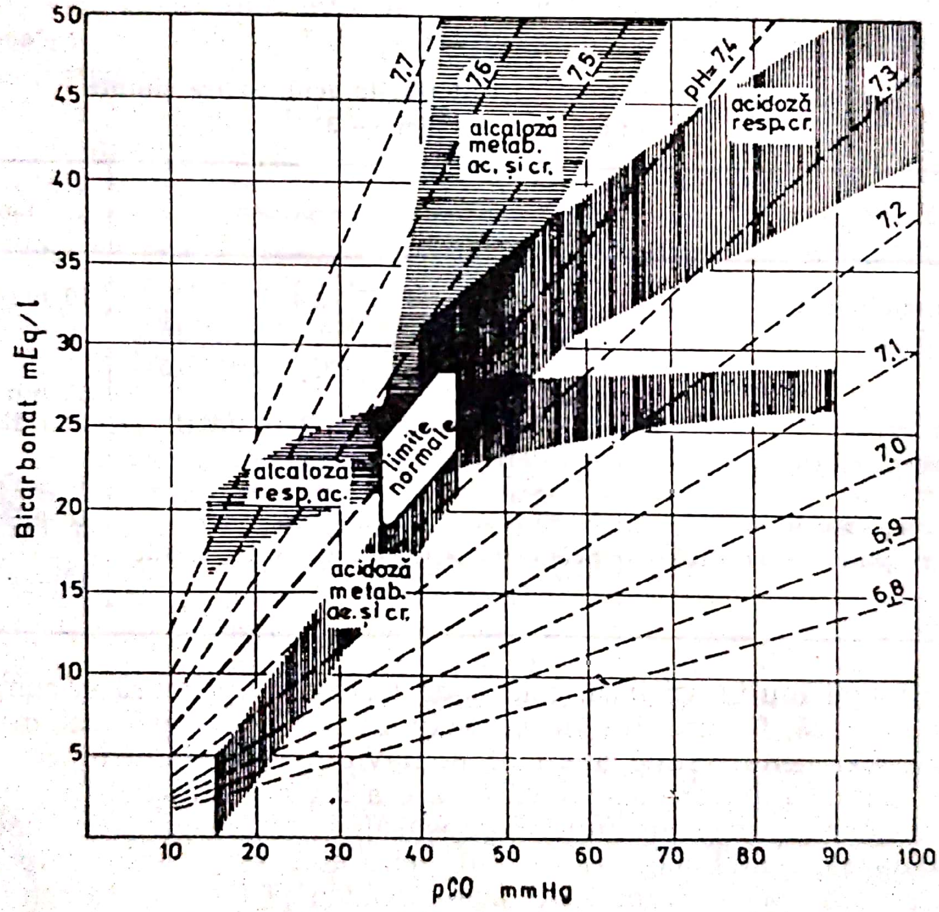


Fig. V.9 — Relația dintre HCO_3 și pCO_2 în tulburările acidobazice simple.

Rezultă deci că o tulburare primitivă metabolică va antrena un mecanism compensator respirator; dimpotrivă, o tulburare primitivă respiratorie, va pune în joc un mecanism compensator metabolic. Distincţia dintre caracterul primar sau secundar al modificării unui parametru acidobazic este de multe ori dificilă. Ea devine chiar imposibilă cînd hipo- şi hiperbazemia sau hipo- şi hipercapnia nu sînt foarte mult deviate faţă de valorile normale. Limitele compensatorii a unor parametri acidobazici sînt indicate după Bia şi Thier (3) în tabelul V.8. Cînd cifrele pCO_2 şi HCO_3^- sînt mai mici şi respectiv mai mari decît cele înscrise în tabel, există două eventualităţi: (a) o tulburare acidobazică decompensată, care a depăşit capacitatea de compensare; (b) neintervenţia mecanismelor compensatorii, sau intervenţia lor suboptimală. Dacă, de ex. HCO_3^- este sub 15 mEq/l, el nu poate fi expresia unei alcaloze respiratorii (compensatorii), ci în mod obligatoriu a unei acidoze metabolice (primitive); sau, pCO_2 mai mare de 55 mmHg nu poate fi secundară unei alcaloze metabolice (modificare compensatorie), ci este expresia unei acidoze respiratorii (tulburare primară).

Tabelul V.8

Răspunsul compensator în tulburările acidobazice simple
(după Bia şi Thier — 3)

	Indicatorul compensării	Limita
Acidoza metabolică	$pCO_2=1,5\times HCO_3^-+8,4$	10 mmHg
Alcaloza metabolică	Creşterea HCO_3^- cu 1 mEq duce la creşterea pCO_2 cu 0,5—1,0 mmHg	55 mmHg
Acidoza respiratorie acută	Creşterea HCO_3^- cu 3—4 mEq/l	30 mEq/l
Acidoza respiratorie cronică	Creşterea pCO_2 cu 1 mmHg creşte HCO_3^- cu 0,4 mEq/l	45 mEq/l
Alcaloza respiratorie acută	HCO_3^- scade cu 2—4 mEq/l	18 mEq/l
Alcaloza respiratorie cronică	Scăderea pCO_2 cu 1 mmHg scade HCO_3^- cu 0,5 mEq/l	12—15 mEq/l

De cele mai multe ori însă, cele două tulburări (primară şi compensatorie) se asociază, fiecare din ele participînd într-o măsură mai mare sau mai mică. Examenul clinic atent al bolnavului este singurul care poate să indice prima tulburare acidobazică care a intervenit, sugerînd şi caracterul secundar al mecanismului compensator, respirator sau metabolic.

În acidozele metabolice, răspunsul ventilator este rapid. Hiperventilaţia maximală compensatorie nu poate scădea pCO_2 sub 10 mmHg, întrucît orice creştere ventilatorie suplimentară ar mări producţia endogenă de CO_2, depăşind posibilităţile pulmonare de a-l elimina. Valoarea pe care pCO_2 ar trebui să o aibă la o compensare *normală* a unei acidoze metabolice poate fi calculată prin formula lui Albert, Dell şi Winters:

$$pCO_2=1,54\times HCO_3^-+8,36\pm 1,1$$

O valoare actuală a pCO_2 mai mare decît cea calculată exprimă o compensare suboptimală (intervenţia unei componente de acidoză respiratorie), iar o pCO_2 actuală mai mică decît cea calculată, traduce o supracompensare (adică adăugarea unui element de alcaloză respiratorie). Cu ajutorul acestei formule se poate preciza existența unei tulburări acidobazice simple (acidoză metabolică normal compensată, de exemplu) sau a unei tulburări acidobazice mixte (acidoză metabolică cu acidoză respiratorie, de exemplu).

Un calcul însă și mai simplu al hipocapniei compensatorii într-o acidoză metabolică constă în aprecierea scăderii pCO_2 cu 1 mmHg pentru fiecare mEq/l scădere a HCO_3^-.

Intervenția respiratorie compensatorie a unei alcaloze metabolice este mai puțin eficientă și mai puțin predictibilă decît cea din acidozele metabolice. Limita compensării este situată între 55 și 60 mmHg, chiar dacă HCO_3^- continuă să crească. În general, creșterea compensatorie a pCO_2 este de 0,5—1 mmHg pentru fiecare 1 mEq/l creștere a HCO_3^-. De exemplu, la o valoare a HCO_3^- de 37 mEq/l (dată de vărsături repetate), valoarea predictibilă a pCO_2 va fi între 45 și 55 mmHg. O valoare sub 45 mmHg indică o componentă de alcaloză respiratorie; dimpotrivă, o valoare mai mare de 55 mmHg va indica existența unei componente de acidoză respiratorie.

Distincția între o tulburare respiratorie acută și cronică depinde de prezența compensării renale. Inițial, într-o acidoză respiratorie sau o alcaloză respiratorie, prin intervenția sistemelor tampon tisulare, HCO_3^- crește și respectiv scade cu 3,4 mEq/l. În tulburările respiratorii acute, deci, HCO_3^- nu poate crește peste 28—30 mEq/l (în retenția de CO_2), după cum nu poate scădea sub 18—20 mEq/l (în hiperventilație cu scăderea pCO_2). După 2—4 zile de persistență a tulburării respiratorii primare, rinichiul va crește eliminarea de H^+ și reabsorbția (regenerarea) HCO_3^- sporindu-i valoarea peste 30 mEq/l (în acidozele respiratorii), sau dimpotrivă, va scădea eliminarea H^+ și paralel regenerarea renală a HCO_3^-, reducînd concentrația acestuia sub 18 mEq/l (în alcalozele respiratorii). În general, HCO_3^- plasmatic crește în acidozele respiratorii cronice cu cca 0,4 mEq/l pentru fiecare 1 mmHg creștere a pCO_2 și scade cu cca 0,5 mEq/l pentru fiecare scădere a pCO_2 cu 1 mmHg în alcalozele respiratorii cronice. Limita maximă de creștere compensatorie a HCO_3^- este 45 mEq/l, iar de scădere compensatorie a HCO_3^- este de 15 mEq/l. Cînd aceste limite sînt depășite, se poate afirma existența concomitentă a unei acidoze metabolice (cînd HCO_3^- scade sub 15 mEq/l) sau a unei alcaloze metabolice (cînd HCO_3^- crește peste 45 mEq/l).

Un mijloc simplu de apreciere asupra adăugării, peste o tulburare primitiv metabolică a unei tulburări respiratorii, este compararea pH-ului standard cu pH-ul actual. Un pH standard mai mare decît pH-ul actual înseamnă supraadăugarea unei componente de acidoză respiratorie; un pH standard mai mic decît pH-ul actual înseamnă adăugarea unei componente de alcaloză respiratorie (21).

Terminologia acidobazică. — *pH-ul* (exponentul de hidrogen), reprezintă logaritmul cu semn schimbat al concentrației (cH^+) sau activității (aH^+) ionilor de hidrogen într-o soluție. Apa pură, de ex., are un pH de 7,0. Aceasta rezultă din concentrația ionilor H^+, care în apă este de 0,0000001 Eq/l sau de 10^{-7} Eq/l sau pH 7,0. Concentrația ionilor H^+ poate fi exprimată și în nanoechivalenți (nEq). La pH-ul de 7,0, în care concentrația H^+ este de 0,0000001 Eq/l exprimarea în nEq este de 100 nEq/l.

La pH-ul normal al plasmei (de 7,40) concentrația ionilor H^+ este de 40 nEq/l. Limitele de variație ale pH-ului sanguin compatibile cu viața sînt între 6,70 (200 nEq/l) și 7,80 (16 nEq/l). Această exprimare este mai convenabilă decît exprimarea în pH, care însă s-a încetățenit în perioada de mai bine de 70 de ani de utilizare.

— *Acidoza* este tulburarea care tinde să adauge acizi sau să elimine bazele din lichidele corpului; *alcaloza* este tulburarea care tinde să elimine din organism valențe acide ori să adauge valențe bazice. Prima tulburare crește concentrația ionilor H^+, în timp ce cea de a doua o scade.

— *Acidemia* sau *alcalemia* reprezintă o creștere a cH^+ peste 44 nEq/l ($pH < 7{,}36$) și respectiv o scădere a cH^+ sub 36 nEq/l ($pH > 7{,}44$). Cu alte cuvinte, acidoza sau alcaloza duc la acidemie și respectiv alcalemie, adică la scăderea și respectiv creșterea pH-ului. Acidemia poate fi definită și prin termenul de *hiperhidrogenie*, iar alcaloza prin cel de *hipohidrogenie*.

— *Hipercapnia* (creșterea pCO_2) și *hipocapnia* (scăderea pCO_2) reprezintă rezultatul tulburărilor în eliminarea CO_2, care duc la acidoză respectiv alcaloză respiratorie.

— *Hiperbazemia* și *hipobazemia* indică o creștere a bazelor tampon (alcaloză metabolică) și, respectiv, o scădere a lor (acidoză metabolică).

— Acidoza sau alcaloza se numește *respiratorie*, cînd tulburarea primară modifică concentrația CO_2, producînd o hipercapnie (acidoză respiratorie) sau hipocapnie (alcaloză respiratorie).

— Acidoza se numește *metabolică* (nerespiratorie) cînd se datorează unei producții excesive, unei ingestii crescute sau unei excreții insuficiente a ionilor de H^+, scăzînd primitiv concentrația ionilor HCO_3^-; alcaloza se numește metabolică (nerespiratorie) cînd se datorează unei producții zintă rezultatul tulburărilor în eliminarea CO_2, care duc la acidoză, rescînd primitiv concentrația HCO_3^-.

— Acidoza sau alcaloza sînt *compensate* cînd mecanismele de reglare sînt capabile să mențină pH-ul în limite normale prin păstrarea unui raport H_2CO_3/HCO_3^- normal, adică de 1/20, indiferent de valoarea absolută a numitorului sau numărătorului. Tendința la acidemie metabolică este compensată respirator prin hiperventilație, ca urmare a excitării centrilor respiratori, ducînd la o eliminare crescută de CO_2 și, în consecință, la o scădere a pCO_2, cu menținerea raportului H_2CO_3/HCO_3^- de 1/20 și păstrarea pH-ului în limite normale. Tendința la acidemie respiratorie va fi compensată renal: creșterea concentrației CO_2 va stimula sinteza unei cantități de HCO_3^- corespunzătoare restabilirii raportului normal H_2CO_3/HCO_3^- de 1/20; tendința către alcalemie metabolică (creșterea primară a HCO_3^-) va fi compensată printr-o hipoventilație cu retenția de CO_2, menținînd raportul H_2CO_3/HCO_3^- la o valoare de 1/20 și păstrînd pH-ul în limite normale; tendința către alcalemie respiratorie (scăderea primară a CO_2) va duce la o eliminare renală suplimentară cu semnificație compensatorie de HCO_3^-, menținînd raportul H_2CO_3/HCO_3^- la valoarea de 1/20. Raportul dintre pCO_2 și HCO_3^- definește reacția acidobazică a sîngelui conform ecuației:

$$H^+ = 24 \times pCO_2/H_2CO_3$$

— Acidozele sau alcalozele sînt *decompensate* cînd tendința către acidemie sau alcalemie nu mai poate fi compensată de către mecanismele pulmonare sau renale de reglare, raportul H_2CO_3/HCO_3^- crescînd (acidemie) sau scăzînd (alcalemie). Creşterea raportului se poate face prin scăderea numitorului (acidoza metabolică) sau creşterea numărului (acidoza respiratorie) sau prin asocierea lor (acidoză mixtă); scăderea raportului se poate face prin creşterea numitorului (alcaloză metabolică) sau scăderea numărătorului (alcaloză respiratorie) sau prin asocierea lor (alcaloză mixtă).

— O tulburare a echilibrului acidobazic se numeşte *primară* cînd deviaţia către acidemie sau alcalemie se datoreşte unui bilanţ *pozitiv* şi respectiv *negativ* al ionilor H^+.

— O tulburare acidobazică se numeşte *secundară* cînd se datoreşte intervenţiei *mecanismelor compensatorii.*

— O tulburare a echilibrului acidobazic se numeşte *simplă* cînd apariţia ei este consecinţa intervenţiei unui singur factor etiologic; tulburarea se numeşte *mixtă* atunci cînd sînt prezente simultan mai mult decît o singură tulburare acidobazică primară.

ACIDOZELE METABOLICE

Scăderea bazelor tampon ale organismului (element caracteristic acidozelor metabolice) poate să apară prin trei mecanisme: — I: hiperproducţie de acidoză (de ex. acid lactic, acizi cetonici); II. pierdere de baze tampon pe cale digestivă sau renală şi — III. scăderea eliminării renale de acizi (tabelul V.9).

Tabelul V.9

Clasificarea acidozelor metabolice

I. Creşterea producţiei acide
  1. Cetoacidoze (diabetice, alcoolice sau în post prelungit etc.)
  2. Acidoza lactică (primară sau secundară insuficienţei circulatorii, a unor substanţe chimice etc.)
  3. Intoxicaţii acide
    a) cu deficit anionic crescut (salicilat, metanol, etilenglicol, paraldehidă)
    b) cu deficit anionic normal (HCl, clorură de amoniu, lizină şi arginină hidroclorică, sulfaţi)

II. Pierdere de baze
  1. Diaree
  2. Ureterostomie
  3. Inhibitorii anhidrazei carbonice
  4. Acidoză posthipocapnică
  5. Hipoaldosteronism

III. Scăderea eliminării renale de acizi
  1. Insuficienţă renală cronică
  2. Acidoză tubulară renală (proximală şi distală)
  3. Insuficienţă renală acută

— I. *Hiperproducţia sau aportul exogen de acizi* este mecanismul cel mai frecvent întîlnit în practică. În această categorie, intră *cetoacidozele*, atît cele diabetice cît şi cele nediabetice, *acidozele lactice* şi *intoxicaţiile cu substanţe acide* (4; 28).

Cetoacidozele (diagnosticate prin simpla prezență a corpilor cetonici în urină), induc o acidoză metabolică marcată, deoarece fiecare 1 mEq/l corpi cetonici scade bicarbonatul plasmatic cu 1 mEq/l. Trebuie menționat că o hipercetonemie poate fi dată de creșterea marcată a acidului β-hidroxibutiric și numai moderată a acidului acetilacetic. Cum testul cu nitroprusiat pentru cetonurie evidențiază numai acetoacetatul urinar, acidoza poate fi marcată fără o cetonurie calitativă intensă (1; 11; 14; 15; 16; 17).

Deși cetoacidozele diabetice sînt mai frecvente, cele nediabetice pot fi întîlnite în mai multe situații (tabelul V.10).

Tabelul V.10

Cetoacidozele nediabetice

1. Fiziologice
    - post prelungit
    - regim hipoglucidic, hiperlipidic
    - efort
    - cetoacidoza nou-născutului
2. Patologice
    - cetoacidoza alcoolică
    - vărsături acetonemice ale copilului
    - vărsături incoercibile (sarcină, afecțiuni digestive)
    - infecții severe
    - hipertiroidism
    - *stress* fizic
    - hipoglicemie
    - glicogenozele tip I, III și IV

Diagnosticul etiologic este sugerat de circumstanțele fiziologice sau patologice capabile să inducă o lipoliză crescută și o hiperproducție de corpi cetonici. Menționăm că dacă cetonemia din coma diabetică poate atinge și depăși 20 mEq/l, în celelalte circumstanțe, rareori ea ajunge la 10 mEq/l, de cele mai multe ori fiind sub 5 mEq/l.

Acidoza lactică este o entitate clinicobiologică întîlnită destul de frecvent în practică, în numeroase circumstanțe (tabelul V.11). (Vezi în capitolul II B, subcapitolul „Acidoza lactică“).

Intoxicația cu substanțe acide (salicilați, metanol, etilenglicol, paraldehidă, clorură de amoniu, arginină sau lizină hidroclorică) realizează o acidoză metabolică proporțională cu doza de acid ingerată și cu tăria acidului respectiv. Istoricul ingestiei unei substanțe, tabloul clinic (tulburări vizuale în ingestia de metanol, cristalurie cu oxalat de calciu în ingestia de etilenglicol) și o diferență între osmolaritatea calculată și cea măsurată (mai mare de 15 mOsm/l), sugerează prezența în circulație a unor substanțe acide cu greutate moleculară mică, a căror identificare chimică este necesară înaintea instituirii de urgență a dializei extrarenale.

— II. *Pierderea de baze* constituie al doilea mecanism de scădere a concentrației HCO_3^- plasmatic. Cauza cea mai frecventă este *diareea*. Acidoza ce rezultă este hipercloremică (fără deficit anionic), întrucît prin scaun se pierde Na^+, K^+ și HCO_3^-. Hipercloremia se accentuează cînd de-

Tabelul V.11

Cauzele acidozelor lactice

I. Tipul A: cu hipoxie tisulară evidentă (raport AL/AP $>10/1$)
  1. Agresiuni acute însoțite de șoc (septic, cardiogen, hipovolemic, posttraumatic etc.)
  2. Anemie severă
  3. Hipoxie severă
  4. Insuficiență cardiacă congestivă

II. Tipul B: fără hipoxie tisulară evidentă (raportul AL/AP $<10/1$)
  1. Diabet zaharat
  2. Hepatopatii acute și ciroze hepatice
  3. Insuficiență renală
  4. Intoxicație alcoolică
  5. Unele enzimopatii congenitale (deficit de glucozo-6-fosfatază, piruvatcarboxilază etc.)
  6. Intoxicații medicamentoase: biguanide, metanol, streptozotocin
  7. Leucemii și alte neoplazii
  8. Acidozele lactice „esențiale“

AL=acid lactic
AP=acid piruvic

ficitul hidric este acoperit cu ser fiziologic, deoarece rinichiul reține atît Na^+, cît și Cl^-, primul însă continuînd a se pierde prin scaun (fig. V.10).

Acidoza poate apărea la bolnavii la care s-a efectuat un implant de ureter în ileon ori în colon. Mucoasa intestinală absoarbe Cl^- în exces față de Na^+. Deficitul cationic este acoperit de K^+ și NH_4^+. Excesul de clor ce ajunge la rinichi scade secreția H^+ și, implicit, reabsorbția de HCO_3^- (urini alcaline).

Pierderea de baze poate avea loc pe cale *renală* în *acidozele tubulare*, caracterizate fie prin pierderea de bicarbonat prin urină (acidoză tubulară proximală — de tip II), fie prin afectarea secreției acide distale (acidoza tubulară distală — de tip I). În ambele situații, deficitul de bicarbonat este acoperit prin Cl^-, astfel încît nu se înregistrează un deficit anionic. Formele *distale* sînt ușor de diagnosticat prin punerea în evidență a imposibilității acidifierii urinare, cu toată acidemia sistemică prezentă. Administrarea de bicarbonat de sodiu înlătură kaliuria, hipercalciuria, tulburările osoase și litiaza. Formele *proximale* sînt diagnosticate prin prezența unei acidemii persistente, asociate cu tulburarea mecanismului de acidifiere urinară și absența leziunilor osoase ce caracterizează tipul distal. Tulburările sînt corectabile prin administrarea de bicarbonat ori de citrat de sodiu.

Acidozele tubulare (atît distale, cît și proximale), recunosc forme primitive (tubulopatii ereditare) cît și secundare (de origine toxică, imunologică, metabolică etc.).

O acidoză metabolică *hipercloremică* se întîlnește în tratamentul cu inhibitori ai anhidrazei carbonice de tip acetazolamidă. Întrucît anhidraza carbonică joacă un rol esențial în furnizarea ionilor H^+ necesari secreției tubulare acide, inhibiția acestei enzime afectează schimburile ionice renale distale, scăzînd atît reabsorbția de Na^+ cît și eliminarea de acizi.

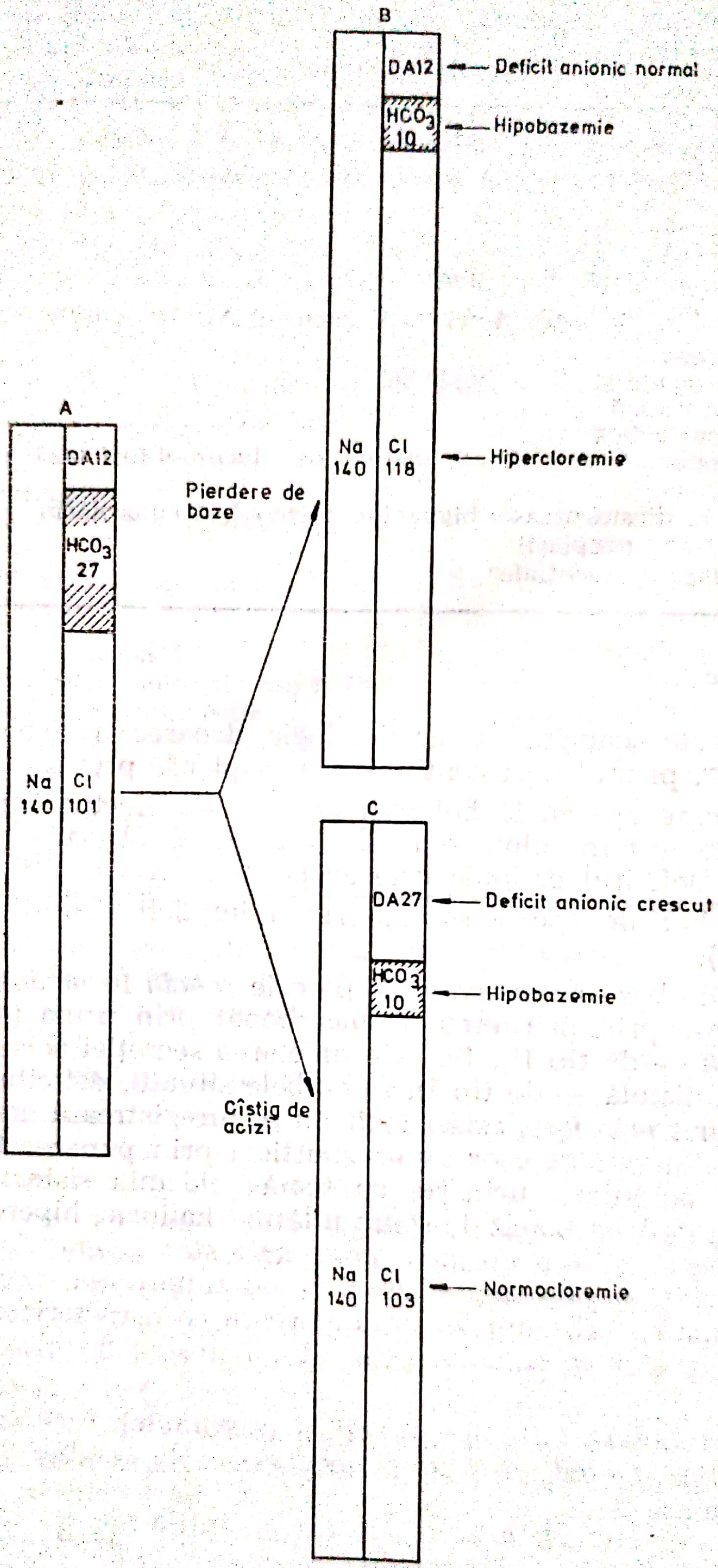

B
DA12
Deficit anionic normal
HCO_3 10
Hipobazemie
Na 140
Cl 118
Hipercloremie
A
DA12
HCO_3 27
Na 140
Cl 101
Pierdere de baze
C
DA27
Deficit anionic crescut
HCO_3 10
Hipobazemie
Cîştig de acizi
Na 140
Cl 103
Normocloremie

Fig. V.10 — Hipobazemia poate evolua fără deficit anionic (în pierderea de baze) sau cu deficit anionic (în cîştigul de acizi).

— III. *Scăderea eliminării renale de acizi* (13) este al treilea mecanism fundamental de realizare a unei acidoze, de regulă modeste (rareori pH-ul scade sub 7,20). Cauza acestor acidoze este consecința reducerii numărului de nefroni activi și, în consecință, scăderea amoniogenezei și a capacității rinichiului de a elimina încărcarea acidă obișnuită (1—1,5 mEq/kgcorp/zi). Deși paralel cu scăderea filtratului glomerular crește concentrația plasmatică a unor anioni, ca sulfații, fosfații, diferiți acizi organici (care cresc deficitul anionic), aceștia nu pot fi incriminați în realizarea acidozei întrucît atît fosfații dibazici, cît și sulfații sînt mai curînd baze slabe (pot capta ioni H^+ și nu acizi). La bolnavii cu pielonefrită cronică, capacitatea tubului de eliminare a ionilor H^+ poate fi profund alterată (acidoză marcată), fără o creștere paralelă de sulfați și fosfați, rezultînd o acidoză hipercloremică. Caracterul normocloremic al multor insuficiențe renale se explică prin progresiunea paralelă a leziunilor tubulare (explică acidoza metabolică) cu cele glomerulare (explică retenția de anioni „acizi“, alții decît clorul).

Diagnosticul etiologic al unei acidoze metabolice poate fi dificil, mai ales cînd bolnavul se află în comă. Relațiile culese de la anturaj (prezența diabetului, ingestia unei substanțe toxice cunoscute, existența unei insuficiențe renale cronice) pot fi de mare ajutor. Examenul clinic poate evidenția colapsul vascular (sugestiv pentru o eventuală acidoză lactică) și mai ales mirosul expirului: de acetonă (în cetoacidoze), de uree (în insuficiența renală cronică), de alcool (în intoxicația alcoolică).

Investigațiile biochimice de urgență: glicozuria, cetonuria, glicemia, ureea, ionograma sanguină (K^+, Na^+, Cl^-) pot avea valoare diagnostică pentru cetoacidoza diabetică sau acidoza din insuficiența renală cronică (7; 11; 21).

Următoarea etapă diagnostică este calcularea „deficitului anionic“ (găurii anionice). Acesta se calculează scăzînd din valoarea $Na^+ + K^+$ suma dintre $HCO_3^- + Cl^- +$ proteinat (apreciat la 16 mEq/l). Întrucît anionii determinați sînt HCO_3^- și Cl^- se consideră că deficitul anionic este normal cînd nu depășește 16 mEq/l (valoarea echivalentului anionic al proteinelor și al grupărilor fosfat, sulfat și acizii organici) (8; 18; 19).

Bolnavii cu acidoză metabolică pot fi împărțiți în două mari categorii: I — cu deficit anionic crescut (peste 16 mEq/l) și II — fără deficit anionic (tabelul V.12). Această împărțire orientează diagnosticul către un număr mai mic de cauze capabile să explice acidoza. Creșterea deficitului anionic sugerează un aport de ioni H^+ aduși cu alți anioni decît Cl^-. Întrucît anionii acizi responsabili sînt corpii cetonici, acidul lactic, substanțele acide din intoxicațiile accidentale, sau anionii retenționați în insuficiența renală, distincția între aceste patru circumstanțe poate fi făcută cu destulă ușurință pe baza investigațiilor de urgență. Cum acidul lactic nu poate fi dozat foarte rapid, acidoza lactică este sugerată prin excluderea celorlalte trei circumstanțe.

Cînd deficitul anionic lipsește, scăderea HCO_3^- poate fi atribuită acumulării posibile de ioni H^+ și Cl^- sau pierderii de bicarbonat. Existența unor episoade diareice, aportul de substanțe acidifiante sau de acetazolamidă sînt elemente orientative prețioase. Existența unei urini alcaline (contrastînd cu acidemia plasmatică) asociată cu nefrocalcinoză sugerează diagnosticul de acidoză tubulară renală.

Tabelul V.12

Clasificarea acidozelor metabolice în raport cu deficitul anionic

I. Acidoze cu deficit anionic >10 mEq/l (normocloremice)
  1. Cetoacidozele
  2. Acidozele lactice
  3. Insuficiența renală
  4. Intoxicația cu anioni acizi
    — metanol
    — etilenglicol
    — salicilați
    — paraldehidă

II. Acidoze fără deficit anionic (hipercloremice)
  1. În diaree
  2. Acidozele tubulare renale
  3. Inhibitorii anhidrazei carbonice
  4. După ureterosigmoidostomie
  5. Intoxicația cu substanțe acide conținînd clor (HCl, NH_4Cl, arginină-HCl, lizină-HCl)
  6. Hipoaldosteronismul
  7. Intoxicația cu sulf

În multe cazuri, etiologia acidozei metabolice este complexă, existînd mai multe mecanisme de scădere a HCO_3^- : hiperproducția de acizi (lactic, cetonici), scăderea eliminării acide (insuficiență renală) etc.

ALCALOZELE METABOLICE

Elementul fiziopatologic central în scăderea concentrației ionilor H^+ (creșterea pH-ului) ce caracterizează alcalozele metabolice este creșterea HCO_3^- plasmatic, care poate atinge și depăși 50 mEq/l. Cauzele acestei creșteri sînt multiple (tabelul V.13). Cel mai adesea, avem de a face cu o sinteză endogenă crescută de HCO_3^-, care poate avea loc la nivelul a două organe: stomac și rinichi. Ambele formează H_2CO_3 din CO_2 și H_2O (fig. V.11). Ionii H^+ rezultați din disocierea acidului carbonic sînt transportați în lumenul gastric (formează HCl) și tubul renal (unde se elimină sub formă de săruri de amoniu și aciditate titrabilă). Paralel și în cantități echivalente, vor fi reabsorbiți în sînge ionii HCO_3^- rezultați. Dacă ionii H^+ secretați sînt eliminați din organism prin vărsături (indiferent de cauza acestora), prin unele forme de diaree (în sindromul Zollinger-Ellison de exemplu) sau pe cale renală (creșterea eliminării acide), retenția de HCO_3^- în sînge marchează apariția alcalozei metabolice. Factorii ce cresc reabsorbția renală de HCO_3^- cuprind: creșterea $PaCO_2$ (explică hiperbazemia compensatorie din acidoza respiratorie; hipopotasemia (efortul celulei tubulare de reabsorbție a K^+ se face eliminînd cantități suplimentare de H^+ și producînd cantități echivalente de HCO_3^-); hipocloremia (reabsorbția scăzută de Cl^- crește reabsorbția de HCO_3^-); excesul de mineralocorticosteroizi (cresc reabsorbția HCO_3^- atît direct, cît și indirect prin depleția de K^+); depleția de volum (hipovolemia va stimula reabsorbția de Na^+, paralel cu absorbția de Cl^- și HCO_3^- chiar cînd concentrația plasmatică a acestora este crescută; tonicitatea și echilibrul acidobazic sînt sacrificate pentru menținerea volumului plasmatic). În aceste condiții, hiperbazemia poate să apară frecvent, prin fenomene biochimice, particulare care afectează direct sau indirect reabsorbția HCO_3^- la nivelul tubului renal. De multe ori, hiperbazemia este consecința a doi sau mai mulți factori etiopatogenetici (deshidratarea, depleția de volum, depleția de potasiu în tratamentul diuretic de exemplu).

Tabelul V.13

Cauzele alcalozelor metabolice

1. Producție digestivă crescută de HCO_3^-
   - vărsături repetate
   - aspirație gastrică
2. Producție renală crescută de HCO_3^-
   - tratament diuretic prelungit
   - depleție potasică severă
   - hipercalcemie
   - exces de mineralocorticosteroizi
     - sindrom Cushing
     - hiperaldosteronism
     - sindrom Bartter
     - tratament steroidic prelungit
   - alcaloză posthipercapnică
   - deshidratări hipertone
3. Aport crescut de baze
   - exogene (aport i.v. sau oral de alcaline, transfuzii de sînge citratat, sindrom lapte-alcaline)
   - endogene (boli osteolitice)
4. Alcaloza de contracție (tratament diuretic, fibroză chistică)

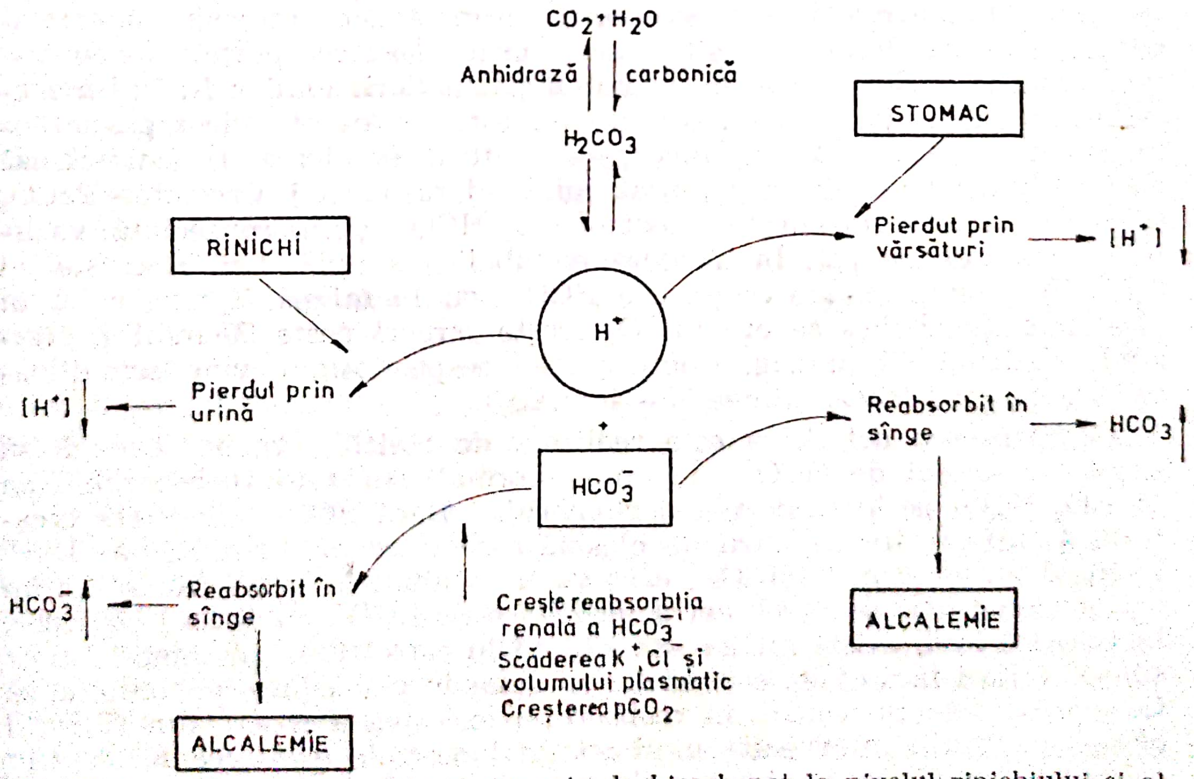

CO_2+H_2O
Anhidrază carbonică
H_2CO_3
STOMAC
RINICHI
Pierdut prin vărsături
$[H^+]\downarrow$
H^+
Pierdut prin urină
$[H^+]\downarrow$
+
HCO_3^-
Reabsorbit în sînge
$HCO_3\uparrow$
Reabsorbit în sînge
$HCO_3^-\uparrow$
ALCALEMIE
ALCALEMIE
Crește reabsorbția renală a HCO_3^-,
Scăderea K^+ Cl^- și volumului plasmatic
Creșterea pCO_2

Fig. V.11 — Mecanismul sintezei crescute de bicarbonat la nivelul rinichiului și al stomacului.

Cînd alcaloza se datorează creşterii reabsorbţiei tubulare de HCO_3^-; bicarbonatul urinar este practic absent (5).

Tratamentul diuretic induce frecvent o alcaloză metabolică, în special la bolnavii edematoşi, cu volum eficient scăzut. Diureticele de tip furosemid sau acid etacrinic blochează reabsorbţia proximală a clorurii de sodiu, aceasta ajunge în tubul distal, unde Na^+ este absorbit paralel cu secreţia de K^+ şi H^+. Ionul de hidrogen este pierdut în urină împreună cu Cl^- (sub formă de clorură de amoniu provenită din NH_3), generîndu-se o cantitate echivalentă de bicarbonat. În plus, tratamentul diuretic realizează şi contracţia spaţiului extracelular şi creşterea HCO_3^- plasmatic prin hemoconcentraţie. Aşa se explică alcalozele metabolice care apar după un tratament diuretic, uneori independent de eliminarea sporită de Na^+. Dacă tratamentul diuretic este administrat unui bolnav cu hiperaldosteronism secundar (insuficienţă cardiacă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic), apariţia alcalozei metabolice este şi mai probabilă.

Aportul exogen crescut de baze tampon este realizat fie pe cale i.v. (perfuzie de bicarbonat de sodiu, de THAM sau alt anion metabolizabil ca lactatul şi citratul de sodiu, care produc în organism cantităţi echivalente de bicarbonat), fie pe cale orală (ingestie de alcaline pentru ulcer, care asociate cu o dietă lactată realizează aşa-numitul sindrom „lapte-alcaline").

Eliberarea de baze tampon din stocurile osoase (în cadrul unor afecţiuni osteolitice primare sau metastatice), precum şi corectarea rapidă a unei acidoze respiratorii (în care creşterea HCO_3^- plasmatic este o reacţie compensatorie), pot explica hiperbazemia întîlnită în aceste situaţii.

Oricare ar fi cauza creşterii de HCO_3^- plasmatic, ea este urmată de intervenţia *mecanismelor compensatorii*. Primele care intervin sînt tampoanele tisulare. Ionul H^+ este eliberat prin disocierea proteinelor şi fosfaţilor care ies din celulă, în schimbul pătrunderii ionilor Na^+. Un mecanism compensator mai important însă este reprezentat de hipoventilaţia alveolară, realizată prin mecanism central (scăderea H^+ stimulează chemoceptorii trunchiului cerebral, inhibînd respiraţia). Creşterea $PaCO_2$ reduce la (sau către) normal raportul CO_2/HCO_3^- şi, în consecinţă, va limita creşterea de pH. În alcaloza metabolică simplă, $PaCO_2$ creşte cu 6 mmHg pentru fiecare creştere a HCO_3^- cu 10 mEq/l. Totuşi, chiar în alcalozele metabolice severe $PaCO_2$ creşte rareori peste 50 mmHg, atingînd ocazional 65 mmHg. Compensarea respiratorie devine semnificativă numai cînd HCO_3^- atinge 35—40 mEq/l.

Compensarea definitivă este realizată de rinichi, organul capabil să elimine excesul de HCO_3^-. În mod normal, rinichiul reabsoarbe cca 25 mEq HCO_3^- pe litrul de filtrat glomerular. Dacă HCO_3^- plasmatic creşte la 35 mEq/l, fiecare litru de plasmă care trece prin rinichi va „lăsa" în tubul renal 10 mEq HCO_3^-, care va fi eliminat în urina finală. La un filtrat glomerular de 160 l, extracţia zilnică de HCO_3^- va fi de 1 600 mEq. În practică însă, există numeroase situaţii în care HCO_3^- plasmatic atinge 40—50 mEq/l fără ca excesul să fie eliminat în urină (urinile continuă să fie acide). Defectul constă în reabsorbţia excesivă a HCO_3^- din filtratul glomerular, prin intervenţia unui stimul biochimic (scăderea K^+, a Cl^- ori a volumului plasmatic) sau hormonal (excesul de mineralocorticosteroizi).

Tabelul V.14

Efectele alcalemiei

- Interferează cu metabolismul celular normal (crește glicoliza, tendință la hipoglicemie)
- Scade K e.c. (prelungirea intervalului *QT*, apariția undei *U*, tendință la aritmii)
- Scade fracțiunea ionizantă a Ca^{++} (crește excitabilitatea neuromusculară)
- Crește reabsorbția renală de Ca^{++}, scade reabsorbția de K^{+}
- Deviază la stînga curba de disociere a oxihemoglobinei
- Inhibă centrul respirator (crește pCO_2)
- Scade fluxul sanguin cerebral
- Crește deficitul anionic

Efectele alcalozei metabolice sînt multiple (tabelul V.14). Tulburările neuropsihice (anxietate, delir, obnubilare, comă, mioclonii, convulsii) țin probabil de modificările electrolitice complexe care însoțesc creșterea de pH. Hipopotasemia (indusă de pătrunderea K^+ în celule în schimbul ieșirii ionului H^+), scăderea fracției ionizate a Ca^{++} (prin legarea lui de proteine) pot să explice modificările cardiovasculare (tendința la aritmii, prelungirea intervalului *QT*, apariția undei *U*) și creșterii excitabilității neuromusculare (Chvostek și Trousseau, tendința la tetanie). Tulburările metabolice induse de alcaloză cuprind creșterea afinității Hb pentru oxigen, accelerarea glicolizei (tendință către hipoglicemie), creșterea reabsorbției renale de Ca^{++}, scăderea reabsorbției renale de K^+, apariția unui discret deficit anionic etc. (32).

Diagnosticul diferențial al alcalozelor necesită o investigație electrolitică sanguină (Na^+, K^+, Cl^-) și urinară (Na^+, Cl^-, HCO_3^-, K^+). Marea majoritate a alcalozelor (cele prin pierderi digestive și renale de ioni H^+ sau cele prin aport de baze) necesită și o contracție a lichidului e.c., care va stimula reabsorbția HCO_3^-. Ele sînt reversibile prin corecția deficitului hidroosmolar. De regulă, Na^+ și Cl^- urinar sînt sub 10 mEq/1, K^+ peste 15—20 mEq/l (în ciuda potasemiei scăzute) și un pH sub 7,0 (în ciuda alcalemiei plasmatice).

Alcalozele care nu răspund la corecția hidrosalină se datorează deficitului de K^+, hipercalcemiei și hiperparatiroidismului. Na^+ și Cl^- sînt peste 15—20 mEq/l. Cele produse prin exces de mineralocorticosteroizi au în tabloul clinic hipertensiune arterială.

Diagnosticul alcalozelor trebuie să precizeze nu numai mecanismul primar de generare a hiperbazemiei, dar și factorii secundari ce mențin și perpetuează alcaloza (tabelul V.15).

Tratamentul trebuie să înceapă prin înlăturarea cauzei cînd aceasta este cunoscută. La bolnavii prezentînd pierderi gastrice de HCl (în special la cei supuși drenajului gastric), administrarea de 300 mg cimetidină (blocant al receptorilor H_2-histaminici) la 6 ore va limita pierderile acide suplimentare. Cînd alcaloza se asociază cu edeme, necesitînd tratament diuretic, se vor prefera inhibitorii anhidrazei carbonice (acetazolamida), care măresc bicarbonaturia.

Un al doilea obiectiv constă în corectarea tuturor tulburărilor hidroelectrolitice consecutive: depleția de volum, de clor și de potasiu, capabile să inițieze sau să perpetueze o alcaloză. În prezența unui hiperaldosteronism, se administrează zilnic 300—600 mg aldactonă.

Tabelul V.15

Mecanismul alcalozelor din sindroamele clinice majore (după Col, 5)

Natura alcalozei	Generarea alcalozei	Menținerea alcalozei
Excesul primar de mineralocorticosteroizi	renal	Hipopotasemia
Excesul secundar de mineralocorticosteroizi		
— vărsături	renal, gastric	Depleția de volum, hipopotasemia
— diuretice	renal	Depleția de volum, hipopotasemia
— sindrom Bartter	renal	Depleția de volum, hipopotasemia
— stare posthipercapnică	renal	Depleția de volum
Aport exogen de baze	baze exogene	Depleția de volum, insuficiența renală
Alcalozele congenitale și diareea	pierdere de baze prin scaun	Depleția de volum, hipopotasemia
Contracția spațiului extracelular	Concentrarea HCO_3^-	Depleția de volum

Cînd alcaloza este importantă (pH peste 7,60) se impune administrarea i.v. de acidifiante. Clorura de amoniu (care poate fi dată și oral) trebuie administrată cu mare prudență la hepatici, întrucît depășirea capacității ficatului de transformare a amoniului în uree poate duce la o intoxicație amoniacală. Se folosește soluția de NH_4Cl 10%, care la 100 ml conține 10 g (180 mEq/NH_4^+ și 180 mEq Cl^-).

Soluția izotonă de HCl pentru administrarea i.v. (150 mEq H^+ și 150 mEq Cl^-), în cantități de 500—1 000 ml/24 ore este utilă în alcalozele mari. Clorhidratul de arginină sau de lizină asigură un aport de HCl lipsit de pericole. Utilizarea hepatică a anionului (arginina, lizina) pune în libertate HCl.

Doza de acid necesară obținerii unui efect previzibil de scădere a HCO_3^- poate fi calculată înmulțind scăderea dorită a HCO_3^- (de exemplu, de la 40—35 mEq/l) cu 14 (volumul extracelular al unui subiect de 70 kg). Astfel, 14×5 mEq/l înseamnă 70 mEq HCl, ce urmează a fi administrat. Administrarea trebuie făcută lent (în 4—6 ore) sub controlul parametrilor acidobazici. De multe ori, scăderea HCO_3^- plasmatic poate fi mai mare sau mai mică decît cea previzibilă (situația din urmă apare la bolnavii la care nu s-a realizat concomitent corectarea tulburărilor electrolitice existente).

Dializa extrarenală poate fi necesară în alcalozele mari, care nu au răspuns la tratamentele convenționale.

ACIDOZA RESPIRATORIE (ACIDOZA PRIN HIPERCAPNIE)

Acidoza respiratorie este consecința scăderii ventilației alveolare, care are ca efect acumularea de CO_2 în sîngele sistemic (creșterea $PaCO_2$ peste 45 mmHg) și în țesuturi, asociată cu o scădere de pH. În mod normal, funcția respiratorie asigură fără dificultate eliminarea celor cca

20 000 mEq molecule CO_2 pe zi, iar o creștere a producției endogene de CO_2 este ușor compensată de funcția respiratorie normală.

Cantitatea mare de CO_2 produsă în țesuturi este transportată pînă la plămîn sub patru forme: ca CO_2 dizolvat (o fracțiune mică); sub formă de HCO_3^- (după prealabila formare în eritrocite a H_2CO_3 și disocierea în H^+ și HCO_3^-, primul fiind tamponat de Hb, iar al doilea trecut în plasmă în schimbul ionului Cl^-); o mică fracție este legată de grupările azotate ale Hb (compușii carbamino); în fine, legat de grupările amino ale proteinelor plasmatice.

În mod normal, eliminarea pulmonară a CO_2 variază direct cu $PaCO_2$ și numărul de respirații. O creștere a producției endogene a CO_2 mărește $PaCO_2$ care, excitînd chemoceptorii bulbari, crește ventilația alveolară. Trebuie reamintit că în mod normal, respirația este stimulată de creșterea $PaCO_2$ și într-o mai mică măsură de scăderea PaO_2. Cînd sînt prezenți ambii stimuli ($PaCO_2$ crescut și PaO_2 scăzut), creșterea răspunsului ventilator este aditivă. Sensibilitatea chemoceptorilor bulbari la variația de CO_2 alveolar este foarte mare. O creștere a $PaCO_2$ cu 1,5 mmHg poate să dubleze ventilația. La concentrații mari de CO_2 însă, centrii bulbari sînt inhibați, controlul respirator fiind preluat de chemoreceptorii aortici și carotidieni (30).

O creștere marcată a $PaCO_2$ de la 40—80 mmHg induce o scădere a pH-ului de la 7,40 pînă la 7,11. Intervenția rapidă a tampoanelor intra- și extracelulare crește concentrația HCO_3^- plasmatic cu 3—4 mEq/l (1 mEq/l pentru fiecare 10 mmHg creștere $PaCO_2$) și limitează scăderea pH-ului. Dacă hipercapnia persistă o perioadă mai lungă de timp (zile), se înregistrează o creștere mai mare a HCO_3^- plasmatic (cu 3,5 mEq/l pentru fiecare 10 mmHg creștere a $PaCO_2$, ca urmare a stimulării eliminărilor renale acide (în special ca săruri de amoniu), care se realizează cu o absorbție crescută de HCO_3^-. Astfel, o hipercapnie asociată cu un HCO_3^- moderat crescut indică o acidoză respiratorie asociată, în timp ce un HCO_3^- mult crescut indică o acidoză respiratorie cronică.

Acidozele respiratorii se întîlnesc în afecțiunile care induc o hipoventilație alveolară (tabelul V.16). Alte tipuri de insuficiență respiratorie (prin tulburări de distribuție, de difuziune sau prin scurtcircuit vascular) nu induc o creștere a pCO_2, singura tulburare fiind scăderea $PaCO_2$. Caracteristicile respiratorii ale sindromului de hipoventilație alveolară cuprind: scăderea ventilației maxime (sub 40% din valoarea teoretică, de obicei sub 45 l/min.); creșterea spațiului mort funcțional și a volumului rezidual; creșterea rezistenței pulmonare la flux (a travaliului rezistiv) și, în consecință, a travaliului ventilator.

Principala manifestare clinică a acidozei respiratorii constă în alterarea stării de cunoștință (obnubilare mergînd pînă la comă). Ea este mai marcată în acidozele respiratorii acute. Uneori se asociază semne de creștere a presiunii intracraniane datorită vasodilatației cerebrale induse de hipercapnie și evidențiabilă prin prezența edemului papilar.

În cadrul tabloului biologic, alături de elementele diagnostice pentru acidoza respiratorie (creșterea de $PaCO_2$ și HCO_3^- și scăderea de pH), mai pot fi întîlnite: hiperpotasemia (inconstantă), hipocloremia (consecință a creșterii HCO_3^-) și hipoxemia ($PaCO_2$ sub 80 mmHg).

Tabelul V.16

Cauzele hipoventilaţiei alveolare (după Mincu şi Ionescu-Tîrgovişte, 21)

1. Boli pulmonare
   a) Bronhopneumopatie obstructivă: bronşită cronică, emfizem pulmonar, astm bronşic, leziuni obstructive ale căilor aeriene
   b) Boli pulmonare restrictive: pneumonii interstiţiale, sarcoidoză, sclerodermie, insuficienţă cardiacă congestivă, pahipleurite întinse, fibroze pulmonare, boala membranelor hialine
2. Afecţiuni ale cutiei toracice: obezitate, cifoscolioză, sclerodermie, spondilita anchilopoietică, intervenţii pe torace, hemotorax, pneumotorax
3. Alterarea mecanismului central de control respirator: hipoventilaţie primară, narcolepsie, supradozare de narcotice, barbiturice sau tranchilizante, anestezie, encefalită epidemică, poliomielită bulbară, traumatisme craniene
4. Interceptarea conducerii nervoase sau neuromusculare: poliomielită, sindrom Guillain-Barré, nevrite periferice, tetanos, miastenie gravă, miotonie atropinică, scleroza laterală amiotrofică, tetraplegii şi paraplegii, disfuncţia diafragmului

Tratamentul acidozei respiratorii vizează în primul rînd cauza (centrală sau pulmonară) a hipoventilaţiei alveolare. În obstrucţia acută a căilor respiratorii, se impune intubaţia endotraheală şi ventilaţia asistată, asociată cu administrarea de oxigen. O corecţie prea rapidă a hipercapniei poate lăsa în urmă o alcalemie dată de creşterea HCO_3^- plasmatic. Normalizarea acestuia din urmă necesită 12—24 ore sau chiar mai mult.

În hipoventilaţiile alveolare cronice, tratamentul de bază este cel al afecţiunii cauzale. După caz, vor fi folosite antibiotice, bronhodilatatoare, corticosteroizi, fizioterapie, drenaj postural vizînd ameliorarea ventilaţiei alveolare. În scopul scăderii concentraţiei plasmatice a HCO_3^-, care creşte compensator în acidoza respiratorie, a fost utilizată acetazolamida, care în plus poate stimula respiraţia crescînd eliminarea CO_2. Folosirea diureticelor obişnuite poate produce alcaloză respiratorie, cu creşterea compensatorie a $PaCO_2$, accentuînd hipoventilaţia şi hipoxemia (20). Trebuie avut în vedere riscul posibil al administrării intempestive de oxigen care poate agrava o acidoză respiratorie cronică. În hipercapnia cronică, sensibilitatea centrului respirator la CO_2 poate fi scăzută, astfel încît stimulul major al respiraţiei este reprezentat de hipoxemie. Corectarea acesteia poate suprima stimulul respirator şi în consecinţă poate agrava sindromul de hipoventilaţie. Pentru acest motiv oxigenul va fi administrat intermitent şi sub permanent control.

Corectarea acidemiei (cînd pH-ul scade sub 7,10) poate fi făcută cu mare prudenţă folosind unul din alcalinizantele disponibile: THAM, bicarbonat de sodiu, sau soluţii electrolitice alcaline, în cantităţi mici şi repetate, sub controlul permanent al parametrilor acidobazici.

ALCALOZA RESPIRATORIE (HIPOCAPNICĂ)

Alcaloza respiratorie, caracterizată printr-o scădere primară a $PaCO_2$ (sub 35 mmHg), care induce o creştere de pH (peste 7,45) poate fi întîlnită atît în circumstanţe fiziologice (de ex. respiraţia la altitudine), cît şi în condiţii patologice. Mecanismul prin care se realizează scăderea $PaCO_2$ este reprezentat de hiperventilaţia alveolară (creşterea volumului de aer ce trece prin alveole în unitate de timp). Hiperventilaţia nu înseamnă în mod obligator o creştere a ritmului respirator (tahipnee); ea poate să apară şi prin creşterea volumului respirator curent (respiraţie profundă).

Principalele cauze fiziologice şi patologice de hiperventilaţie şi în consecinţă de alcaloză respiratorie sînt redate în tabelul V.17.

Tabelul V.17

Cauzele alcalozei respiratorii (după Mincu şi Ionescu-Tîrgovişte, 21)

I. Hiperventilaţia prin hipoxemie de origine pulmonară
- Insuficienţă respiratorie prin tulburări de distribuţie
- Insuficienţă respiratorie prin şunt vascular
- Insuficienţă respiratorie prin tulburări de difuziune

II. Hiperventilaţia prin hipoxemie de origine extrapulmonară
- Adaptarea la altitudine
- Anemiile de orice cauză
- Stări de şoc
- Afecţiuni cardiace (cardiopatii cianogene, insuficienţa cardiacă, infarctul miocardic)
- Sindroame hiperkinetice (tireotoxicoza, beri-beri)
- Ciroze hepatice şi hepatitele cronice

III. Hiperventilaţia din acidozele metabolice

IV. Hiperventilaţia de origine centrală
- Psihogenă (nevroza respiratorie)
- Leziuni (tumorale, vasculare, infecţioase) de trunchi cerebral
- Hipertermie
- Intoxicaţii (cu salicilaţi, 2,3-dinitrofenol, paraldehidă, alcool, adrenalină, progesteron)
- Arsuri întinse
- Sarcină
- Efort
- Durere

V. Hiperventilaţia indusă
- Hiperventilaţia voluntară
- Respiraţia asistată
- Circulaţia extracorporeală
- Hiperventilaţia indusă în scop diagnostic
- Hiperventilaţia indusă în scop terapeutic

Împărţirea cauzelor în raport cu sediul modificării primare (de origine centrală şi de origine pulmonară) este în mare măsură arbitrară. Hiperventilaţia din insuficienţa respiratorie (cauză pulmonară) de ex. este indusă de stimularea centrului respirator de către hipoxie (mecanism central).

Compensarea hipocapniei primare are loc în două etape: a) în perioada acută, scăderea compensatorie a HCO_3^-, care tinde să readucă la normal raportul H_2CO_3/HCO_3^-, se datorează eliberării ionilor H^+ din tampoanele celulare şi plasmatice care vor „consuma“ o parte din bicarbonatul plasmatic. Prin acest mecanism, HCO_3^- plasmatic scade cu 2,5 mEq/l pentru fiecare 10 mmHg scăderea $PaCO_2$; b) în perioada cronică, scăderea încă şi mai marcată a HCO_3^- plasmatic (cu 5 mEq/l pentru fiecare 10 mmHg scădere a $PaCO_2$), atingînd 12—16 mEq/l, se datorează eliminării crescute a bicarbonatului prin urină. În alcaloza respiratorie cronică, pH-ul poate astfel fi readus la normal și menținut perioade de timp nedefinite (de ex. în viețuirea la altitudine). Un rol important îl au centrii respiratori a căror activitate este micșorată de scăderea concentrației H_2CO_3 în sînge și în LCR.

Un rol important în compensarea alcalozei respiratorii îl joacă hiperproducția tisulară de acid lactic. În adevăr, hiperventilația este cunoscută ca o cauză de hiperlactatemie, care în această situație evoluează cu un pH normal sau crescut. Stimulul glicolizei (producției crescute de acid lactic) este reprezentat de hipocapnie, alcalemie și — atunci cînd există — de hipoxemie.

Manifestările clinice sînt legate de alcalemie și de depleția de K^+ și Ca^{++}. Paresteziile și chiar spasmele carpopedale (tetanie) sînt similare cu cele întîlnite în hipocalcemie și hipomagneziemie. Bolnavii mai pot prezenta semne cardiovasculare (dureri precordiale, palpitații, senzație de constricție toracică și dispnee, precum și apariția unor modificări ECG: aplatizarea undei *T*, subdenivelarea *ST* și mai rar modificarea de complex *QRS*. În fine, manifestările nervoase (cefalee, astenie, anxietate, iritabilitate, grețuri, obnubilare și chiar comă) par a ține de mediul biochimic cerebral realizat de alcalemie, hipocapnie și hipoxemie. Vasoconstricția cerebrală cu scăderea fluxului sanguin cerebral este cunoscută ca o consecință a hipocapniei.

Examene paraclinice. Principalele manifestări biochimice sînt: creșterea pH-ului care poate atinge 7,60—7,70, hiperbazemie (scăderea compensatorie a HCO_3^-); hipercloremie (Cl^- crește în vederea asigurării echilibrului anionilor); hipopotasemie (K este eliminat crescut de rinichi, pătrunde și în celule în schimbul ionilor H); hiperlactatemie (indusă de stimularea glicolizei); hipofosfatemie (pătrunderea fosforului în celulă). Creșterea deficitului anionic este datorată faptului că scăderea HCO_3^- plasmatic nu este complet compensată de creșterea clorului. O parte din deficitul anionic este determinat de hiperlactatemie.

Tratamentul trebuie să înceapă prin corectarea tulburării primare care a indus hiperventilația. Dacă alcalemia este importantă și însoțită de simptome caracteristice, respirația într-un dispozitiv închis (o pungă de ex.) poate să crească concentrația CO_2 în aerul inspirat și în consecință în sîngele arterial. Scăderea HCO_3 plasmatic poate fi obținută prin administrare de acetazolamidă, care crește bicarbonaturia. Efectul ei este limitat de valoarea scăzută a HCO_3 plasmatic.

Administrarea i.v. de HCl sau de clorură de amoniu poate fi utilă. Presupunînd că bicarbonatul e.c. (ce urmează a fi scăzut) este distribuit în 20% din greutatea corpului (14 l la un subiect de 70 kg) și dorind să scădem pH-ul de la 7,65 (22,4 nEq/l ioni H^+) la 7,50 (31,6 nEq/l ioni H^+), va trebui să realizăm o scădere a HCO_3 plasmatic de la 16 mEq/l la 11,4 mEq/l conform următorului calcul: $H^+ = 24 \times pCO_2/HCO_3^-$.

$$31{,}6\ \text{nmol/l} = 24\,\frac{15\ \text{mmHg}}{HCO_3^-} = HCO_3^- = 11{,}4\ \text{mEq/l}$$

Scăderea HCO_3 plasmatic (20% din greutatea corpului) de la 16 la 11,4 mEq/l va necesita 70 mEq HCl (14 litri × 5 mEq).

TULBURĂRILE ACIDOBAZICE MIXTE

O tulburare acidobazică este considerată *simplă* atunci cînd este produsă de un singur factor etiologic, acționînd fie pe componenta metabolică, fie pe cea respiratorie.

O tulburare acidobazică este considerată *mixtă* cînd este produsă de intervenția a cel puțin doi factori etiologici ce acționează concomitent (21). Tulburările care intervin pot fi convergente (aditive pe modificarea de pH) sau pot fi divergente (modifică pH-ul în sens opus). Acidozele și alcalozele mixte, metabolice și respiratorii (tulburări aditive) produc o scădere, respectiv creștere, marcată de pH.

O acidoză metabolică asociată cu o alcaloză respiratorie (tulburări divergente), va limita mult modificarea de pH. Acesta va putea fi crescut sau scăzut, în raport cu ponderea celor două componente. Același lucru se întîmplă cînd se asociază o alcaloză metabolică cu o acidoză respiratorie.

Caracteristicile fundamentale ale celor 4 tulburări acidobazice mixte sînt redate în tabelul V.18.

Tabelul V.18

Caracteristicile tulburărilor acidobazice mixte

Factorul primar modificat		pH	Definirea tulburării acidobazice
$[HCO_3^-]$	pCO_2		
↓	↑	↓	Acidoză mixtă metabolică și respiratorie
↑	↓	↓	Alcaloză mixtă metabolică și respiratorie
↓	↓	↑N↓	Acidoză metabolică cu alcaloză respiratorie
↑	↑	↑N↓	Alcaloză metabolică cu acidoză respiratorie

Termenul de tulburare acidobazică mixtă mai este utilizat uneori pentru desemnarea unei tulburări complexe, ca de ex. asocierea unei cetoacidoze diabetice cu acidoza lactică. Este vorba de o acidoză metabolică mixtă, cetolactică, ambele tulburări acționînd în sensul scăderii de pH.

În alte cazuri, o acidoză metabolică se poate asocia cu o tendință la alcaloză metabolică, secundară unor vărsături. În această situație, scăderea de pH dată de hiperproducția acidă va fi indicată de pierderea ionilor de H^+ prin vărsături.

Acidoza mixtă, metabolică și respiratorie se întîlnește în edemul pulmonar acut, oprirea cardiorespiratorie, intoxicația acidă asociată cu deprimarea sistemului nervos central și hipoventilație, acidoza metabolică cu depleție de potasiu producînd paralizia mușchilor respiratorii etc. Acidemia este marcată. Diagnosticul se bazează pe prezența unei acidemii asociate cu $PaCO_2$ normal sau crescut. Corectarea se obține prin administrarea de soluții alcaline asociate cu măsuri de ameliorare a ventilației alveolare.

Alcaloza mixtă, metabolică și respiratorie apare în unele situații ca: bolnavi hepatici tratați cu diuretice, ventilație asistată la bolnavi ce au pierdut ioni H^+ prin vărsături, tratament diuretic la un bolnav cu metastaze osoase etc. Diagnosticul se face prin asocierea: pH crescut, HCO_3 plasmatic crescut, pCO_2 scăzut sau normal. Tratamentul va fi adaptat tulburărilor de bază: refacerea de volum, de clor și K^+, corectarea pCO_2 (eventual prin ventilație asistată) etc.

Alcaloza respiratorie cu acidoză metabolică poate fi observată în șocul septic, în insuficiența renală cu stare septică, intoxicația cu salicilați etc. Diagnosticul se bazează pe asocierea HCO_3^- scăzut cu $PaCO_2$ scăzut sub valorile predictibile pentru scăderea HCO_3^-; în raport cu predominanța uneia sau alteia din tulburări, pH-ul va fi scăzut sau crescut. Tratamentul este cel al afecțiunii de bază. Încercarea de corectare a pH-ului poate fi periculoasă în momentul în care una din tulburările existente este neînlăturată.

Acidoza respiratorie cu alcaloză metabolică. Un exemplu pentru o astfel de tulburare este o boală pulmonară cronică cu hipoventilație alveolară, la care s-a aplicat un tratament diuretic masiv sau care prezintă vărsături. Diagnosticul se sprijină pe coexistența unei $PaCO_2$ crescute cu un HCO_3^- mai mare decît cel previzibil pentru compensarea acidozei respiratorii. În consecință, pH-ul va fi normal sau ușor scăzut. Tratamentul trebuie să vizeze tulburările de bază, acordînd atenție corectării modificărilor hidroelectrolitice asociate (în special de Cl^- și K^+).

BIBLIOGRAFIE

1. **Barrett E., DeFronzo R. A., Bevilacqua S., Ferrannini E.** — Insulin resistence in diabetic ketoacidosis, Diabetes, 1982, **31**, 923—928.
2. **Burton R. F.** — The role of intracellular buffers in acid-base disturbances: mathematical modelling, Respir. Physical, 1980, **39**, 45—61.
3. **Bia M., Thier S. O.** — Mixed acid base disturbances: a clinical approach, Med. Clin. N. Amer., 1981, **65**, 347.
4. **Blum J. E., Col F. L.** — Metabolic acidosis after sulfur ingestion, N. Engl. J. Med., 1977, **297**, 869.
5. **Col F. L.** — Metabolic alkalosis, J.A.M.A., 1977, **238**, 2 288—2 290.
6. **Cohen R. D., Woods H. F.** — Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis, Blackwell Scientific Publ., London, 1976.
7. **Fulop M.** — Serum potassium in lactic acidosis and ketoacidosis, New Engl. J. Med., 1979, **300**, 1 087.
8. **Gabow P. A., Kaehny W. D., Fennessey P. V., Goodman S. I., Grass P. T., Schrier R. W.** — Diagnosis importance of an increased serum anion gap, N. Engl. J. Med., 1980, **303**, 854.
9. **Holoye P. Y.** — Lactic acidosis and death owing to cancer, Arch. Intern. Med., 1978, **138**, 1 613.
10. **Hood I., Campbell E. J. M.** — Is pH OK?, N. Engl. J. Med., 1982, **306**, 864—865.
11. **Ionescu-Tîrgoviște C., Mincu I.** — Classification of diabetic ketoacidosis, Rev. Roum. Méd., Méd. Int., 1975, **13**, 227—234.
12. **Ionescu-Tîrgoviște C., Bruckner I., Yoiart R., Cheța D., Skuodite D., Herdea M., Mincu I.** — Metabolic lactic-ketoacidosis, Diabetol. Croat., 1978, 7, 381—387.
13. **Ionescu-Tîrgoviște C., Cheța D., Yoiart R., Mincu I.** — Metabolische Azidose bei chronischer Niereninsuffizienz unterschiedlicher Ätiologie, Zschr. inn. Med., 1978, 33, 19—23.

14. **Ionescu-Tirgovişte C., Bogathy I., Stamoran M., Mincu I.** — Study of plasma osmolarity during the treatment of diabetic ketoacidoses, Rev. Roum. Méd., Méd. Int., 1979, 17, 67—77.

15. **Ionescu-Tirgovişte C., Mincu I., Cheţa D.** — Relationship between the concentration of H^+ — ions and the efficiency of insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis, Endocrinologie, 1980, **76**, 171—180.

16. **Ionescu-Tirgovişte C., Mincu I., Popa E., Stamoran M., Cheţa D., Danciu A.** — Plasma osmolarity in severe diabetic ketoacidosis: importance of the classic rehydration solutions (Abstr.), Diabetologia, 1982, **23**, 145.

17. **Janka H. U.** — No rationale for antiplatelet during treatment in diabetic ketoacidosis (Lettre), Diabetologia, 1982, **23**, 286.

18. **Madias N. E., Ayns J. G., Adrogue H. J.** — Increased anion gap in metabolic alkalosis: the role of plasma protein equivalency, New. Engl. J. Med., 1979, **300**, 1 421.

19. **Madias N. E., Homer S. M., Johns C. A., Cohen J.** — Hypochloraemia as a consequence of hig anion gap metabolic acidosis, Clin. Res., 1982, **30**, 458 A.

20. **Miller P. D., Berns A. S.** — Acute metabolic alkalosis perpetuating hypercarbia, J.A.M.A., 1977, **238**, 2 400—2 401.

21. **Mincu I., Ionescu-Tirgovişte C.** — Echilibrul acidobazic, Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1978.

22. **Nadiminti Y., Wang J. C., Chou S. Y., Pineles E., Tabon M. S.** — Lactic acidosis associated with Hodgkin's disease, N. Engl. J. Med., 1980, **303**, 15—17.

23. **Narins R. G., Garner L. B.** — Simple acid-base disturbances, Med. Clin. N. Amer., 1981, **65**, 321.

24. **Orringer C. E., Eustace J. C., Wunsch C. D., Gardner L. B.** — Natural history of lactic acidosis after grandmal seizures, N. Engl. J. Med., 1977, **297**, 796.

25. **Rithalia S. V. R., Herbert P., Tinker J.** — Continous monitoring of tissue pH, Br. med. J., 1979, 1, 1 460.

26. **Rogrove H. J., Alabaster S.** — Lactic acidosis in seizures (Lettre), N. Engl. J. Med., 1977, **297**, 1 352.

27. **Schwartz W. B., Cohen J. J.** — The nature of the renal response to chronic disorders of acid-base equilibrium, Am. J. Med., 1978, **64**, 407.

28. **Smith R. S., Smith Sm. J. M., Buckley B. M.** — Combined formiate and lactate acidosis in methanol poisoning (Lettre), Lancet, 1981, 2.

29. **Stolberg L., Rolfe R., Gillin N. şi colab.** — D-lactic acidosis due to abnormal gut flora, diagnosis and treatment of two cases, N. Engl. J. Med., 1982, **306**, 1 344.

30. **Tirlapur V. G., Mir M. A.** — Nocturnal hypoxemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airways disease, N. Eng. J. Med., 1982, **306**, 125.

31. **Traube M., Borca J., Boryer J. L.** — D-lactic acidosis after jejunoileal by-pass (Lettre), N. Engl. J. Med., 1982, **307**, 1 027.

32. **Wong D. W., Mishkin S. F., Tanaka T. T.** — The effects of bicarbonate on blood coagulation, J.A.M.A., 1980, **244**, 61.

CAPITOLUL VI

HIPERLIPOPROTEINEMIILE

ABREVIERI

ACAT = Enzima acil-CoA-acetil-transferaza
AG = Acizi grași
AGL = Acizi grași liberi
Apo = Apoproteină
cAMP = Acid adenozinmonofosforic ciclic
CL = Colesterol liber
Col = Colesterol
E = Receptor pentru Apo E
EC = Esteri de colesterol
F = Fosfolipide
FC = Fosfatidilcolină (lecitină)
glcLDL = LDL glicozilate
HDL = Lipoproteine cu densitate înaltă (*high density lipoproteins*)
HLP = Hiperlipoproteinemie
HMG-CoA = beta-hidroximetil-glutaril-CoA
HTG = Hipertrigliceridemie
IDL = Lipoproteine intermediare între VLDL și LDL (*intermediate lipoproteins*). Mai sînt numite „rest“ VLDL sau „rest“ chilomicronic sau VLDL$_H$
LCAT = Lizolecitin-colesterol-aciltransferaza
LDL = Lipoproteine cu densitate joasă (*low density lipoproteins*)
LFC = Lizofosfatidilcolină (lizolecitină)
LP = Lipoproteine
LPC = Lizofosfatidilcolină
LPL = Lipoproteinlipază
PC = Fosfatidilcolină
STH = Hormonul somatotrop
$\overline{\mathrm{S}}$TG = Scăderea toleranței la glucoză
TG = Trigliceride
VLDL = Lipoproteine cu densitate foarte joasă (*very low density proteins*)

NOSOLOGIA ȘI IMPORTANȚA HIPERLIPIDEMIILOR— HIPERLIPOPROTEINEMIILOR

Hiperlipidemia este o anomalie biochimică, caracterizată prin creșterea concentrației plasmatice a colesterolului și/sau trigliceridelor peste valoarea normală, proprie decadei de vîrstă respective (tabelele VI.1, VI.2, VI.3). În felul acesta, se conturează hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia și asocierea lor (1; 2).

Hiperlipoproteinemia reprezintă o anomalie biochimică, caracterizată prin creșterea concentrației plasmatice a uneia sau a două clase majore lipoproteinice (1; 2; 3).

Hiperlipoproteinemiile se diferențiază, conform recomandărilor O.M.S. (6), bazate pe clasificarea inițială a lui Fredrickson (5), în următoarele tipuri:

— tipul I: chilomicronemie bazală
— tipul IIa: hiper-LDL
— tipul IIb: hiper-LDL + hiper-VLDL
— tipul III: prezența IDL în condiții bazale (dis-beta-lipoproteinemie)
— tipul IV: hiper-VLDL
— tipul V: chilomicronemie bazală + hiper-VLDL (hiperlipoproteinemie mixtă)

S-a propus ca hiper-HDL să fie etichetată ca tipul VI (2).

Aceste tipuri nu reprezintă o boală, ci doar notarea prescurtată a modificărilor lipoproteinice plasmatice (1—14).

Clasificarea hiperlipoproteinemiilor se face pe baza criteriilor etiopatogenetice (tabelul VI.4). Se disting două grupuri principale: hiperlipoproteinemii *primare* și hiperlipoproteinemii *asociate* unor boli, sindroame sau condiții etiologice cunoscute. Cele primare cuprind formele familiale și

Tabelul VI.1

Valorile limită ale colesterolemiei, trigliceridemiei și lipidemiei la subiecți normali (după Mincu și Hîncu)

Decada de vîrstă (ani)	Colesterolemie mg/100 ml	Trigliceridemie mg/100 ml	Lipidemie mg/100 ml
→ 19	120—170	40—60	600—640
20—29	130—180	40—75	600—650
30—39	130—190	40—85	600—660
40—49	130—220	50—115	610—680
50—59	140—235	50—125	620—720
> 60	140—250	60—135	640—780

Tabelul VI.2

Valorile normale ale lipoproteinelor furnizate de cuantificarea lipidogramei în gel de agaroză

Decada de vîrstă	HDL (LP)		VLDL (pre-LP)		LDL (LP)	
	% din totalul LP	mg/100 ml	% din totalul LP	mg/100 ml	% din totalul LP	mg/100 ml
→ 19	37 (7)	237 (42)	11 (1,1)	70 (14)	52 (10)	333 (84)
20—29	35 (6)	228 (50)	12 (1,4)	78 (14)	53 (11)	334 (86)
30—39	31 (5)	225 (49)	13 (1,5)	85 (16)	56 (14)	370 (91)
40—49	27 (6)	183 (38)	16 (1,5)	109 (18)	57 (13)	388 (94)
50—59	25 (5)	180 (41)	17 (1,7)	122 (24)	58 (16)	418 (96)
>60	23 (5)	180 (40)	18 (2)	140 (23)	59 (16)	460 (101)

— În paranteze sînt notate ±ES

Tabelul VI.3

Clasificări și concepte recente în hiperlipidemii-hiperlipoproteinemii (95, 96) (AHA=American Heart Association)

Clasificarea AHA: premise

Clasificarea se bazează pe etichetarea hipercolesterolemiilor (HCol) și hipergliceridemiilor (HTG) clinice

Clasificarea AHA: prezentare

I. *Hipercolesterolemii clinice*

1. Alimentare (inclusiv cele din obezitate): HLP tip II A și II B.
2. Primare (genetice):
   - HCol poligenică: HLP tip II A
   - HCol familială monogenică: HLP tip II A
   - HCol familială combinată (sau cu tipuri lipoproteinice multiple: HLP tip II A, B).
3. Secundare (HLP tip II A): hipotiroidism, sindrom nefrotic, steroidogene, anorexia nervoasă, porfiria acută intermitentă, disproteinemii, colestază, tratament cu tiazidice.

II. *Hipertrigliceridemii clinice*

1. Alimentare (inclusiv cele din obezitate): HLP tip IV, II B.
2. Primare (genetice):
   - HTG cu HLP tip IV: hiperlipidemia familială combinată (cu tipuri lipoproteinice multiple: HLP II B, IV, II A), HTG familială endogenă
   - HTG cu HLP tip V moderat
   - Ghilomicronemia severă:
     — HLP tip I: deficit familial de LPL sau apo C II
     — HLP tip V severe
   - Dis-beta-lipoproteinemia familială cu HLP tip III.
3. Secundare:
   - Diabet zaharat tip II (±obezitate): HLP tip IV, V, I, II B

- Sindrom nefrotic: HLP tip IV, II B
- Utilizarea anticoncepționalelor: HLP tip IV, II B
- Tratament cu tiazidice: HLP tip IV
- Tratament cu beta-blocante: HLP tip IV.

Clasificarea AHA: precizări

- Majoritatea formelor etiologice corespund cu cele din tabelul 2. Apar totuși două forme noi: HCol și HTG alimentare (inclusiv cele din obezitate).
- Cadrul nosologic al formelor primare (genetice) este permanent îmbogățit cu elemente noi. Astfel după izolarea genelor apoproteinelor A_{IV}, A_I, C_{III} (pe cromozomul 11) și apo E, C_{II}, receptorilor B—E (pe cromozomul 19) s-au identificat noi forme genetice de HL—HLP:
  - a) HTG, prin deficit de apo A_I și C_{III} cauzate de perturbarea inserției ADN în apo A_I
  - b) HTG prin alterarea alelelor apo C_{III}
  - c) HLP tip III prin mutații în gena structurală apo E
  - d) HCol familială; șapte alele mutante pe *locus*-ul genei receptorilor B—E
  - e) HTG și diabetul zaharat: produse prin efectul aditiv a două defecte: unul linkat de gena insulinei și altul legat de gena apo A_I (ambele pe cromozomul 11).
- Formele secundare în marea majoritate a cazurilor rezultă din asocierea unei forme alimentare sau primare cu condițiile etiologice cunoscute. Deși recunosc acest lucru, autorii păstrează termenul de „secundare".

Dislipoproteinemiile (DLP)

Definiție: Anomaliile primare ale apoproteinelor care produc modificări lipoproteice calitative sau cantitative. Unele evoluează cu hiperlipidemie, iar altele cu spectru lipidic plasmatic normal (DLP latente). În grupul DLP se pot include și hipo-HDL-emiile (hipo-alfa-lipoproteinemiile) care reprezintă reducerea concentrației plasmatice a col — HDL sub valorile din tabelul 1. O parte din DLP au importanță în aterogeneză.

Principalele DLP aterogene

- Hipo-HDL-emia
- Scăderea concentrației apo A_I
- Creșterea concentrației apo B în LDL (hiper-apo-beta-lipoproteinemia)
- Creșterea raportului apo B (apo A_I $>$1,5—2) (normal $\approx$ 1)
- Creșterea raportului apo C_{III} (HDL)/apo C_{III} (VLDL)
- Scăderea raportului apo E (HDL)/apo E (VLDL)
- Fenotipul E 3/2.

Hiperlipidemiile latente

Creșterea concentrației trigliceridelor plasmatice la 8 ore postprandial și normalizarea lor la 12 ore (deci în condiții bazale). Aceste valori crescute la 8 ore (dacă se exclude chilomicronemia) relevă fie o hipertrigliceridemie primară endogenă latentă (tip IV), fie o hiperlipidemie familială combinată latentă (tip II). În primul caz, colesterolemia este normală atît la 8 ore cît și la 12 ore, iar în cel de al doilea caz, la ambele determinări se relevă hipercolesterolemie.

non-familiale de boală. Ultimele se etichetează prin excluderea formelor familiale și a celor asociate. Pentru încadrarea în formele familiale este necesară efectuarea anchetei genetice la rudeniile de gradul I, care nu este totdeauna posibilă. În alte situații, nu se reușește nici evidențierea „asocierilor" de la grupul II și nici efectuarea anchetei genetice. În aceste cazuri, boala se etichetează temporar ca formă primară non-familială, urmînd ca în timp reluarea observației să decidă încadrarea. Uneori este posibil să se detecteze prin tehnici laborioase *marker*-ul genetic: anoma-

Tabelul VI.4

Clasificarea hiperlipoproteinemiilor

I. HIPERLIPOPROTEINEMII PRIMARE
- 1. *Familiale*
  - A. Monogenice
    - Hiperlipoproteinemia familială tip I
      - — Deficitul familial de lipoproteinlipază
      - — Deficitul familial de apoproteină-C_{II}
      - — Deficitul combinat de lipoproteinlipază și apoproteină-C_{II}
    - Hipercolesterolemia familială (tip IIa)
    - Hiperlipidemia familială cu tipuri lipoproteinice multiple (IIb, IIa, IV)
    - Hiperlipoproteinemia familială tip III (dis-beta-lipoproteinemie)
    - Hipertrigliceridemia endogenă familială (tip IV, V)
    - Hiperlipoproteinemia familială tip V
  - B. Poligenice
    - Hipercolesterolemia poligenică (IIa, IIb)
    - Hipergliceridemia sporadică (poligenică) (tip IV)
- 2. *Non-familiale*
  - Formele neîncadrabile la punctele I.1 și II

II. HIPERLIPOPROTEINEMII ASOCIATE UNOR BOLI, SINDROAME SAU CONDIȚII ETIOLOGICE CUNOSCUTE
- 1. Diabetul zaharat (orice tip)
- 2. Obezitatea (IIb, IV, V rar III)
- 3. Patoalimentația excedentară (IV, IIb, V)
- 4. Consumul de alcool (IV, V)
- 5. Estrogenică (anticoncepționale) (IV, IIb, V)
- 6. *Stress* (IV, IIa, IIb) (psihic, chirurgical, traumatic, infecții)
- 7. Steroidogenă (Boala Cushing, corticoterapie) (IIb)
- 8. Nefropatii: Insuficiență renală cronică ±hemodializă (IV), stările posttransplant renal (IIb), sindromul nefrotic (IV, IIb).
- 9. Boli hipofizare: hipopituitarism (IIb), acromegalie (IV)
- 10. Hipotiroidism (III, IIb, IIa)
- 11. Boli hepatice: Colestază (HLP lamelară; HLP tip IIa, IIb).
  Boli hepatocelulare (tip IV), hepatom (IV), porfiria hepatică (IIa).
- 12. Imunopatii: lupus eritematos, limfom, mielom, macroglobulinemie (tip I, IIa, IIb, III, IV)
- 13. Lipodistrofii (IV, V)
- 14. Glicogenoză (IV, IIb)
- 15. Alte boli: sfingolipodoza, sindrom Werner, hipercalcemia infantilă, deficit în carnitilpalmitiltransferază, anorexia nervoasă.

---

liile receptorilor LDL, deficitul de lipoproteinlipază, deficitul de apoproteină C_{II} sau E_{III}.

Clasificarea din tabelul VI.4 necesită următoarele precizări:

1. Formele familiale sînt sistematizate conform criteriilor genetice propuse în ultimii ani de Goldstern și Brown (3; 4).

2. Termenul „secundar“ a fost înlocuit cu cel de „asociat“ în cazul formelor de la punctul II. El ni se pare mai adecvat deoarece:

a) Termenul de „hiperlipoproteinemie secundară“ presupune că anomalia lipoproteinică este produsă în exclusivitate de o boală primară, care tratată permite normalizarea spectrului lipoproteinic (relație de tip „cauză-efect“). Această situație este rară. Frecvent se întîlnește circumstanța de la punctul b.

b) Adeseori, condițiile expuse la punctul II se asociază cu formele heterozigote sau poligenice necunoscute ale hiperproteinemiilor familiale, facilitîndu-le expresia biochimică. Cu alte cuvinte, se admite existența posibilă a factorului genetic în unele forme de hiperlipoproteinemii etichetate pînă acum ca „secundare". Acesta este însă doar presupus, nefiind nici demonstrat dar nici exclus. Este posibil că, prin perfecționarea evidențierii *marker*-ilor genetici, o parte din formele de aici vor fi reconsiderate ca forme poligenice sau ca genotipuri heterozigote ale formelor monogenice. În același timp, se vor restrînge sau chiar vor dispărea formele „primare non-familiale" care vor deveni forme „familiale" sau „asociate".

3. O mențiune specială se face în cazul formelor descrise la punctele II.1—5. În clasificările noastre anterioare, (1; 2) le-am introdus la formele „primare". Acum facem precizarea că: depistarea acestor condiții în cazul hiperlipoproteinemiilor la care este demonstrat caracterul familial impune etichetarea lor la punctul I.1. În celelalte situații, cazurile sînt încadrate la punctul II.

4. Pancreatitele nu mai sînt recunoscute drept cauză de hiperlipoproteinemie, deoarece ele sînt de fapt consecința lor.

Redăm în tabelul VI.5 o altă clasificare recentă a hiperlipoproteinemiilor.

Tabelul VI.5

Clasificarea genetică a hiperlipidemiilor primare (Havel, 1982)

Hiperlipidemii monogenice

1. Mutații apolipoproteinice (recesive)
   a) Deficitul familial de apo C_{II}
   b) Dis-beta-lipoproteinemia familială
2. Mutațiile receptorilor (dominante)
   a) Hipercolesterolemie familială
3. Mutații enzimatice (recesive)
   a) Deficitul familial de lipoproteinlipază
   b) Deficitul familial de LCAT

Hiperlipidemii posibil monogenice

1. Hipertrigliceridemiile familiale
2. Hiperlipidemia familială cu tipuri multiple

Hiperlipidemii poligenice sau sporadice

1. Hipercolesterolemia
2. Hipertrigliceridemia

Cum în ultimii ani s-au făcut remarcabile progrese legate de apoproteine și receptorii lor specifici de la suprafața membranelor celulare, este posibil ca, pe această bază moleculară, să asistăm la completări sau chiar reconsiderări în taxonomia hiperlipoproteinemiilor.

Importanța hiperlipoproteinemiilor a crescut considerabil în ultimele trei decenii datorită a trei categorii de argumente:

1. *Argumente epidemiologice* — demonstrația epidemiologică a creșterii incidenței și prevalenței hiperlipoproteinemiilor.

2. *Argumente patogenetice* — demonstrația aterogenității hiperlipoproteinemiilor care au și frecvența cea mai ridicată în populația generală, fenomen corelat cu creșterea morbidității și mortalității prin patologie cardiovasculară aterosclerotică.

3. *Argumente clinice* — demonstrația asocierii frecvente a hiperlipoproteinemiilor cu obezitatea, diabetul zaharat, pancreatita acută, hiperuricemiile, guta, litiaza biliară și artropatiile.

Faptul că hiperlipoproteinemiile sînt un factor de risc aterogen sau vascular major depășește singur ca importanță toate celelalte aspecte. În momentul de față, pe plan mondial, echipe multidisciplinare fac eforturi considerabile pentru descifrarea completă a etiopatogeniei hiperlipoproteinemiilor, a relației lor patogenetice la nivel molecular cu aterogeneza, iar dacă această relație este reală, se caută mijloacele prin care să fie influențată.

PATOLOGIE BIOCHIMICĂ

SEMNIFICAȚIA METABOLISMULUI LIPOPROTEINELOR

În capitolul I a fost prezentată schema generală a structurii și metabolismului lipoproteinelor, privită în special prin prisma rolului major în transportul lipidic. Etapele metabolice ale lipoproteinelor sînt în realitate de o deosebită complexitate datorită următoarelor fapte:

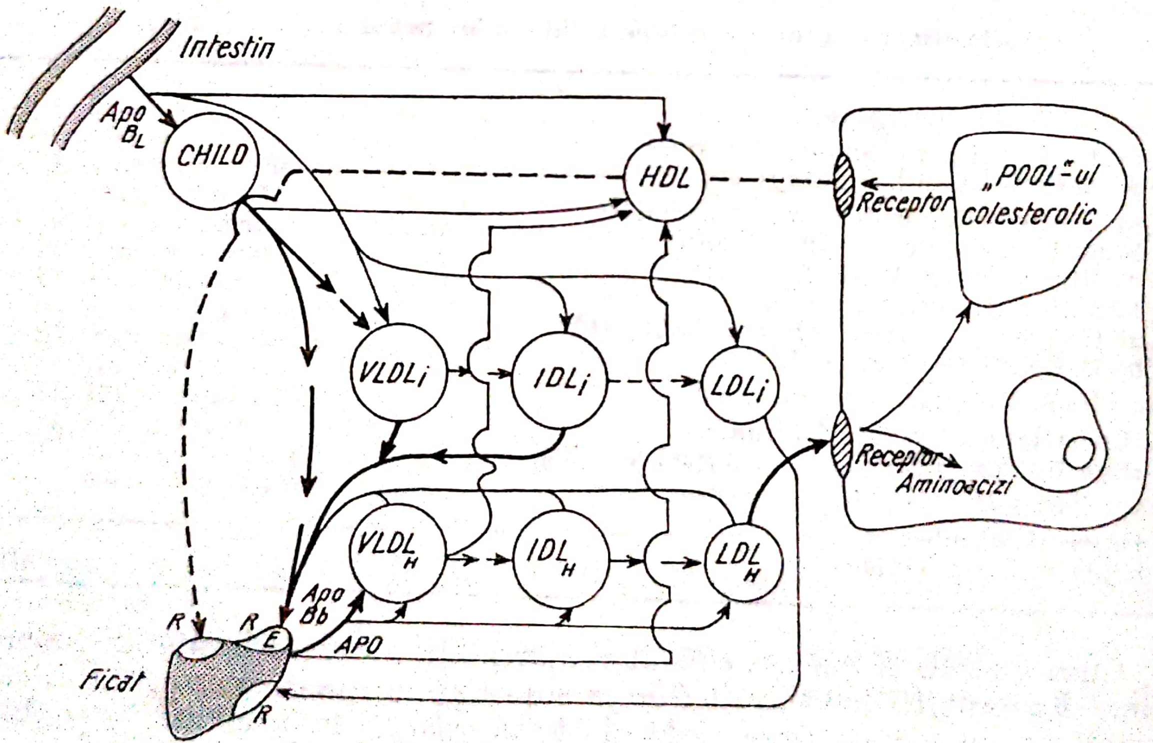


Fig. VI.1. — Căile metabolice ale lipoproteinelor: R=Receptor; E=Receptor pentru Apo-E (45).

— Lipoproteinele reprezintă o populație macromoleculară eterogenă. Clasele majore (fig. VI.1), rezultat al unei sistematizări orientative, de ansamblu, cuprind fiecare subclase bine conturate (chilomicroni „mari" și „mici", HDL 1, 2, 3 etc.).

— Eterogenitatea, la rîndul ei, este datorată *dinamismului metabolic al lipoproteinelor*. Nici o macromoleculă lipoproteinică nu este statică, deoarece imediat după sinteză și secreție (lipoproteină „nascentă“ sau „nativă“) își modifică conținutul lipidic și apoproteinic prin schimbări nonenzimatice cu alte lipoproteine existente în circulație. Apar astfel lipoproteinele „finale“ sau „mature“, care deși fac parte din aceeași clasă majoră cu cele „native“ sau „nascente“, se deosebesc de acestea prin variații fine ale conținutului lipidic și apoproteinic.

— Se adaugă la acestea și *diversitatea căilor metabolice* ale lipoproteinelor; lipoproteinele pot proveni din mai multe surse (de ex.: HDL) sau pot fi angajate pe mai multe căi metabolice (de ex. VLDL și chilomicronii).

Datorită acestor trei considerente, în literatura de specialitate, printre alte contradicții, nu există o unanimitate de păreri referitoare la nomenclatura lipoproteinelor. Exemplificarea cea mai concretă este aceea a „resturilor“ de VLDL și chilomicroni care de fapt sînt identice cu IDL (45). Sînt totuși autori care le consideră entități distincte (27). O confuzie asemănătoare se face între chilomicronii mici și VLDL.

Au fost propuse pînă acum mai multe scheme ale metabolismului lipoproteinic. Cea mai recentă este redată în fig. VI.1. Ea reflectă dinamica lipoproteinică globală, fără a ilustra schimburile interlipoproteinice de apoproteine și lipide, ci numai consecința lor. Din analiza acestei scheme rezultă următoarele (45):

— lipoproteinele „native“ și „mature“ provin fie din ficat fie din intestin;

— catabolizarea lor se face „în cascadă“, rezultînd „restul“ VLDL, „restul“ chilomicronic (IDL) și, în final, LDL;

— IDL sînt catabolizate în ficat, iar LDL, pe lîngă ficat, mai ales în parenchimurile extrahepatice.

Există diferențieri cantitative între liniile metabolice. Este de așteptat ca schema redată în fig. VI.1 să sufere modificări, în funcție de viitoarele descoperiri ale lipidologiei.

METABOLISMUL CHILOMICRONILOR

Metabolismul chilomicronilor este subdivizat în mai multe faze, reprezentate schematic în figura VI.2.

Sinteza și secreția au loc în intestin, în „celulele absorbtive“ ale epiteliului intestinal.

Precursorii lipidici sînt de fapt produșii rezultați din digestia lipidelor, absorbiți și retransformați astfel: monogliceridele se esterifică cu acizii grași cu lanț lung rezultînd trigliceridele; colesterolul este esterificat cu ajutorul acilcolesterolaciltransferazei (ACAT). Fosfolipidele, ca și colesterolul, sînt de origine alimentară și biliară. Aceste lipide sînt asamblate împreună cu apoproteinele B_{48}, $A_{I,\ II,\ IV}$, C și E, care în parte sînt sintetizate în celulele epiteliului intestinal (45). O dată formați, chilomicronii „nativi“ pătrund în capilarele limfatice și apoi prin canalul toracic în circulația sistemică.

Transferul componentelor lipidice și apoproteinice are loc atît în limfă, cît și în plasmă și cuprinde:

— pierderea de lecitină și apo A_I, acceptor fiind molecula de HDL;

— primirea de apo C_{II}, apo E și colesterol liber, donator fiind tot moleculele de HDL.

În urma acestor schimburi, se formează chilomicronii „maturi“, care se deosebesc de cei „nativi“ prin faptul că și-au mărit considerabil conținutul în apo C_{II}, apo E și colesterol liber, scăzînd cel în fosfolipide.

Atașarea de endoteliu și hidroliza trigliceridelor. Prin transferul componentelor apoproteice, chilomicronii „maturi“ posedă proprietatea de a se atașa de endoteliul capilar, în care receptorii specializați „recunosc“ apo E din componenta lor. La acest nivel, chilomicronii vin în contact cu lipoproteinlipaza (figura VI.3), enzimă sintetizată sub formă inactivă în celulele endoteliale ale capilarelor ubicavitar răspîndite, dar mai ales în

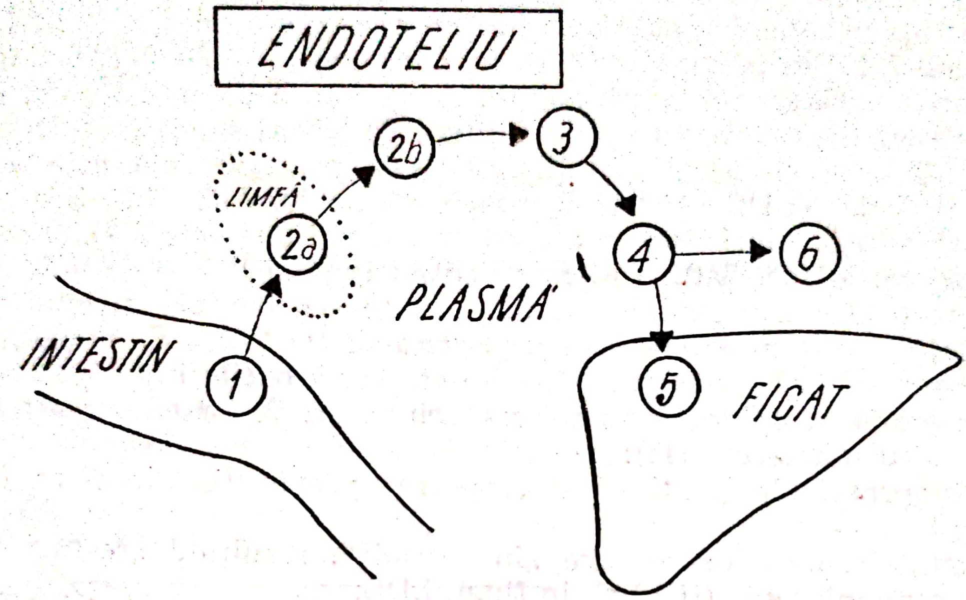

ENDOTELIU
LIMFĂ
2a
2b
3
4
6
PLASMĂ
INTESTIN
1
5
FICAT

Fig. VI.2 — Etapele metabolismului chilomicronilor (41): 1=Sinteza și secreția; 2 a, 2 b=Transferul componentelor; 3=Atașarea de endoteliu și hidroliza; 4=Remodelarea „restului chilomicronic“; 5=Catabolizarea „restului chilomicronic“ în ficat; 6=Formarea VLDL, HDL și LDL.

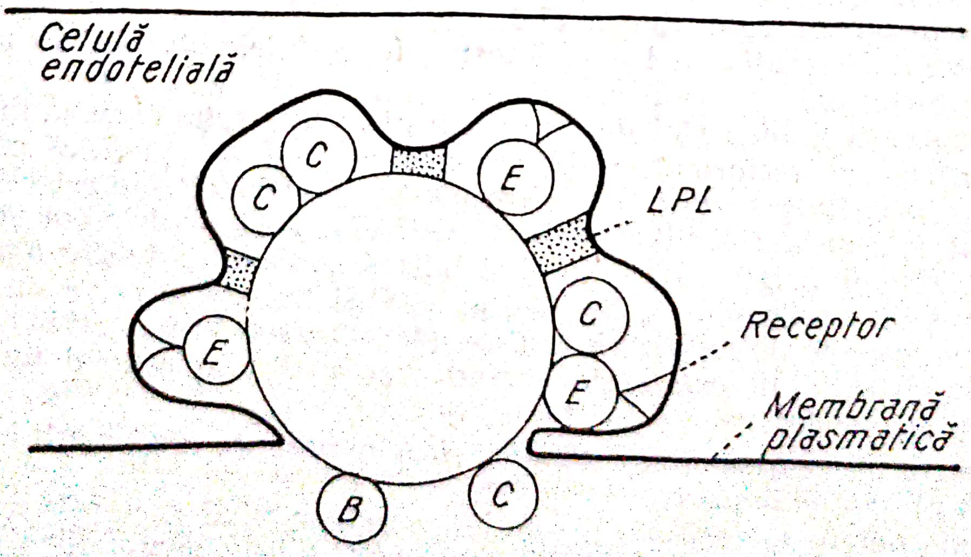

Celulă endotelială
C
C
E
LPL
C
E
E
Receptor
Membrană plasmatică
B
C

Fig. VI.3 — Atașarea chilomicronilor de endoteliu (41).

cele din țesutul adipos și muscular. Activarea LPL se face la suprafața celulelor endoteliale de către apo C_{II} aflată în chilomicroni. În acest moment, începe hidroliza trigliceridelor din „centrul macromoleculei. Rezultă AGL care pătrund în adipocit și celulele musculare. LPL are și acțiune fosfolipazică, hidrolizînd lecitina și transformînd-o în lizolecitină, care se unește cu albumina plasmatică.

Treptat, conținutul în trigliceride se reduce, concomitent cu pierderea unor componente de la „suprafața" chilomicronilor: colesterolul liber, și apo C_{II} care, se reîntorc pe HDL (ciclizarea apo C_{II}) (fig. VI.4).

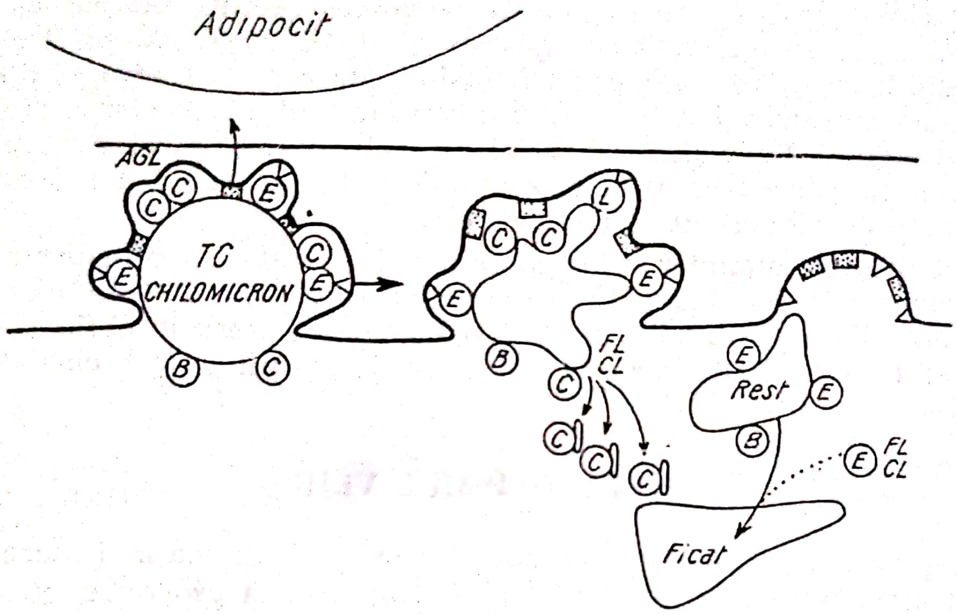

Adipocit
AGL
C
E
TG
CHILOMICRON
B
L
FL
CL
Rest
Ficat

Fig. VI.4 — Hidroliza trigliceridelor din chilomicroni (41).

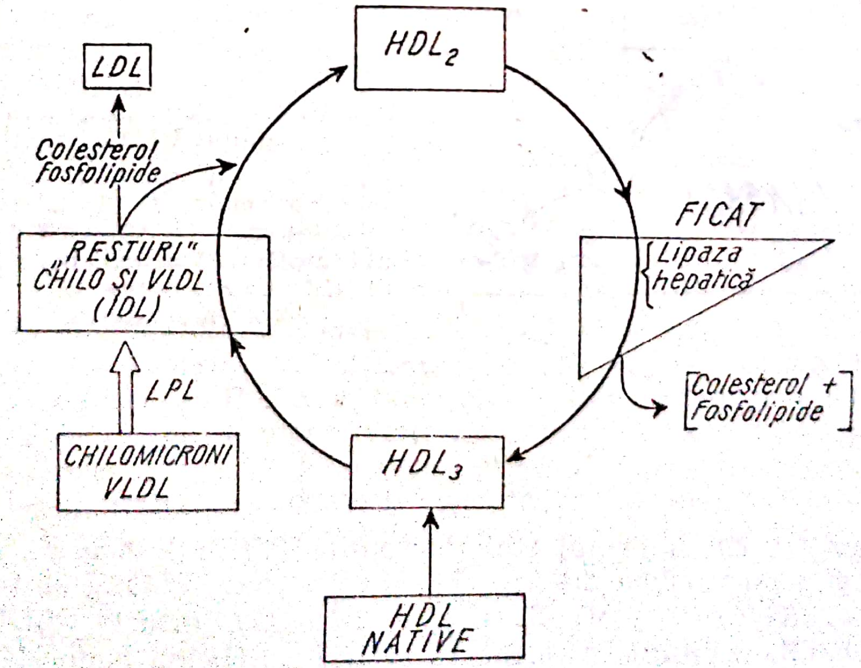

LDL
Colesterol
fosfolipide
„RESTURI"
CHILO ȘI VLDL
(IDL)
LPL
CHILOMICRONI
VLDL
HDL2
FICAT
Lipaza
hepatică
Colesterol +
Fosfolipide
HDL3
HDL
NATIVE

Fig. VI.5 — Ciclul HDL (47).

Formarea VLDL, „restului“ chilomicronic și a HDL. Cercetări recente (45) au stabilit că în urma hidrolizei trigliceridelor „centrale“ și a schimburilor „de suprafață“ chilomicronii „maturi“ se transformă în VLDL. Detalii asupra acestor secvențe nu se cunosc. Mai documentată este formarea „restului“ chilomicronic sau IDL. Acestea sînt macromolecule de volum redus, cu conținut trigliceridic scăzut, care și-au păstrat nemodificat conținutul în apo B_{48}, apo E, A și esteri de colesterol. Imediat după formare (în principal prin acțiunea LDL), ele se unesc cu HDL_3 circulante. Apar astfel particule alcătuite din „rest“ chilo sau „rest“ VLDL+ +HDL_3 care posedă proprietățile HDL_2 (HDL_{2a} și HDL_{2b}). Aceste particule sînt recunoscute de receptorii hepatici specifici pentru apo E și fixate la acest nivel, unde se găsește și lipaza hepatică. Grație activității fosfolipazice, ea îndepărtează fosfolipidele și colesterolul liber din HDL_2, care se retransformă în HDL_3; concomitent HDL_2 pierde și o parte din apoproteine. Se realizează astfel un ciclu (fig. VI.5) al cărui obiectiv funcțional este transportul colesterolului de la țesuturi și din lipoproteinele bogate în trigliceride, spre ficat (47).

Catabolismul chilomicronilor apare astfel corelat cu metabolismul HDL, fiind determinat de LPL și lipaza hepatică (45). Aceasta este doar o cale metabolică. Este posibil ca în ficat o parte din „restul“ chilo (LDL) să se transforme în LDL, deși la om acest lucru nu a fost clar demonstrat (21).

METABOLISMUL VLDL

Metabolismul VLDL este deosebit de complex. În cea mai mare parte, ele sînt sintetizate în ficat ($VLDL_H$) și doar o mică proporție provin din intestin sau din catabolismul chilomicronilor ($VLDL_i$). Acestea din urmă urmează căile metabolice descrise la chilomicroni. $VLDL_H$ sînt catabolizate „în cascadă“: rest — VLDL (IDL) — LDL sau „direct“ VLDL — LDL. În cursul catabolismului se formează și HDL. Schema generală a metabolismului VLDL este redată în figura VI.6.

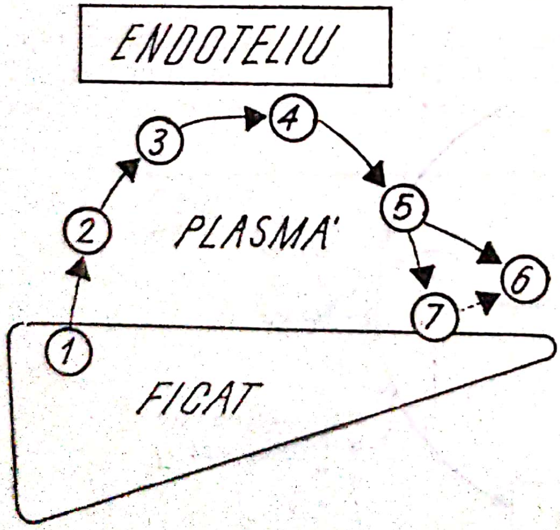


Fig. VI.6 — Schema generală a metabolismului VLDL hepatice (47): 1=Sinteza și secreția; 2=Transferul apoproteinelor; 3=Transferul esterilor de colesterol; 4=Atașarea de endoteliu și hidroliza; 5=Remodelarea „restului VLDL“; 6=Formarea LDL; 7=Catabolizarea „restului VLDL“.

Sinteza și secreția VLDL. În hepatocit, sinteza componentelor principale ale VLDL se realizează în organite separate:

— trigliceridele se formează în reticulul endoplasmatic neted, din esterificarea alfa-glicerofosfatului cu acizii grași cu lanț lung;

— apoproteinele se sintetizează în reticulul endoplasmatic rugos;

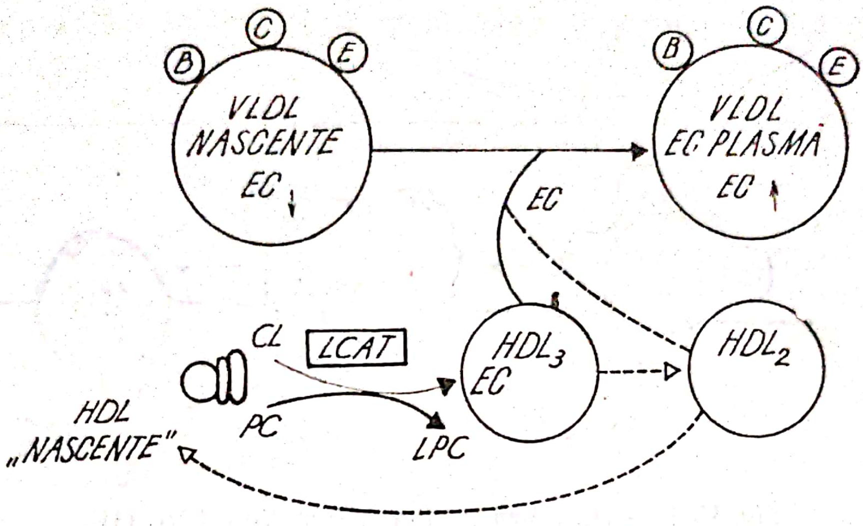


Fig. VI.7 — Transferul esterilor de colesterol (41).

— în sistemul canalicular al aparatului Golgi apar VLDL native ca urmare a asamblării componentelor principale, cărora li se adaugă esteri de colesterol, colesterol liber și fosfolipide.

Compoziția lipidică a unei VLDL native este bogată în trigliceride și săracă în esteri de colesterol. Apoproteinele sînt reprezentate de apo B_{100}, apo C (care se sintetizează la acest nivel), apo E (transferate de pe HDL) și apo A (în cantitate redusă).

Transferul apoproteinelor și a esterilor de colesterol. Imediat după ce intră în plasmă, VLDL native primesc de la HDL apo E și apo C, iar de la chilomicroni, apo A. Concomitent, VLDL cedează colesterol liber spre HDL, de la care primesc esteri de colesterol. Acest transfer non-enzimatic de colesterol „de la“ și „spre“ VLDL native se realizează cu ajutorul apoproteinei D (numită inițial „proteina de transfer a esterilor de colesterol“ (44), corelată cu metabolismul HDL. Treptat, VLDL native se îmbogățesc în apo E, C și esteri de colesterol, devenind VLDL „mature“ (fig. VI.7).

Atașarea de endoteliu și hidroliza TG—$VLDL_H$ este o etapă metabolică identică cu cea descrisă la chilomicroni (fig. VI.8). Datorită faptului că proporția apo E/apo B este 0,35, cinetica VLDL este mai lentă (ore) față de chilomicroni care au o semiviață de cîteva minute, deoarece raportul apo E/apo B=3. Apare deci ca deosebit de importantă prezența apo E, care este recunoscută de receptorii specifici. Se semnalează în cazul lipoproteinelor bogate în trigliceride un raport direct proporțional între mărimea particulelor și viteza cu care se produce hidroliza trigliceridelor. Aceasta ar fi un alt element care ar explica metabolizarea mai rapidă a chilomicronilor (diametru≈1 500 Å) comparativ cu $VLDL_H$ (diametru≈500 Å).

Formarea și metabolismul „restului“ $\mathrm{VLDL_H}$ (IDL). Alte căi metabolice ale $\mathrm{VLDL_H}$. În timpul delipizărilor succesive ale $\mathrm{VLDL_H}$ prin acțiunea LPL, are loc și un retransfer de apo $\mathrm{C_{II}}$ fosfolipide și spre HDL. Se formează astfel treptat un „rest“ $\mathrm{VLDL_H}$ (IDL), care este recunoscut de receptorii hepatici specializați în apo E (este posibilă existența și a unor receptori specializați în recunoașterea apo $\mathrm{B_{100}}$). La nivelul ficatului,

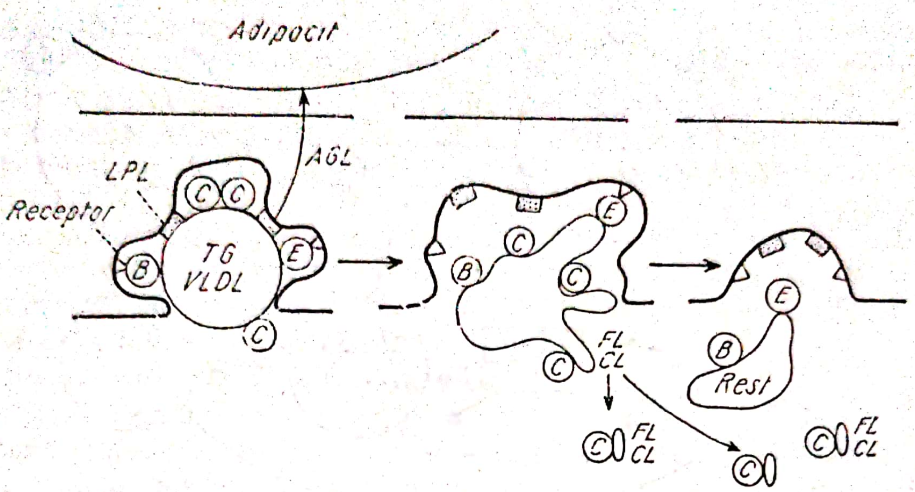

Adipocit
AGL
LPL
Receptor
C
C
TG
VLDL
B
E
C
E
C
B
C
FL
CL
C
E
B
Rest
C
FL
CL
C
C
FL
CL

Fig. VI.8 — Hidroliza trigliceridelor din VLDL (41).

„restul“ $\mathrm{VLDL_H}$ (IDL) este transformat în LDL și HDL (fig. VI.9) (37), iar o parte este catabolizat. În aceste secvențe intervine lipaza hepatică (47). Întregul proces de catabolism „în cascadă“ al VLDL trebuie privit deci din două puncte de vedere la fel de importante:

— ca o cale metabolică în care se transportă acizii grași sub formă de trigliceride endogene spre țesuturi;

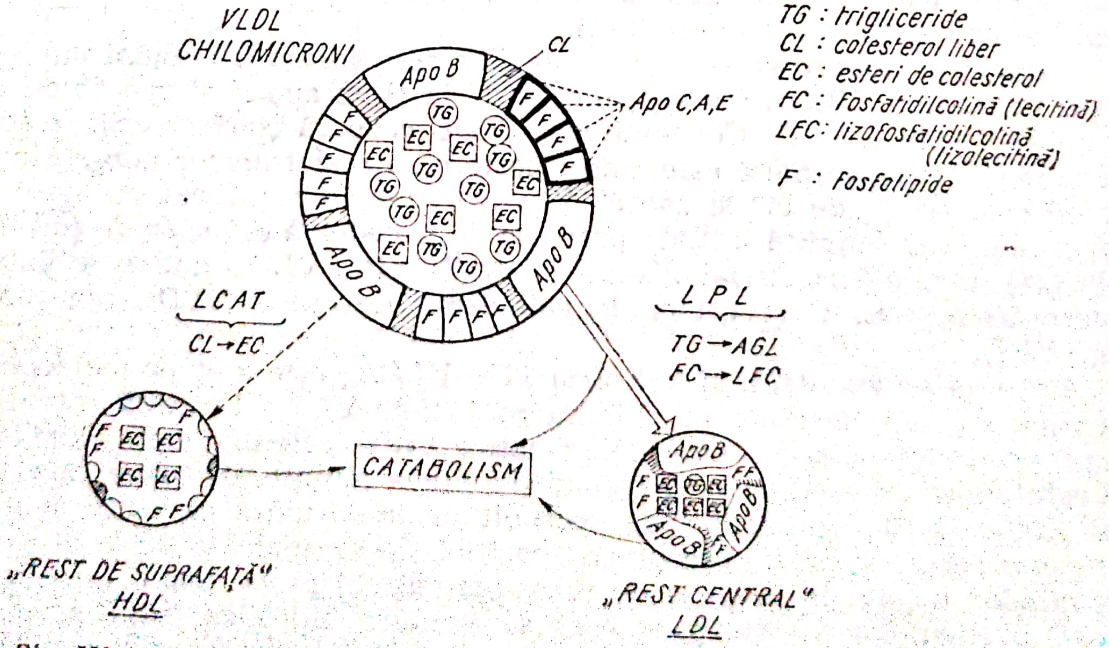

VLDL
CHILOMICRONI
CL
Apo B
Apo C,A,E
F
TG
EC
Apo B
Apo B
LCAT
CL→EC
LPL
TG→AGL
FC→LFC
CATABOLISM
F
EC
ApoB
„REST DE SUPRAFAȚĂ“
HDL
„REST CENTRAL“
LDL
TG : trigliceride
CL : colesterol liber
EC : esteri de colesterol
FC : fosfatidilcolină (lecitină)
LFC: lizofosfatidilcolină (lizolecitină)
F : fosfolipide

Fig. VI.9 — Schema generală a metabolismului lipoproteinelor bogate în trigliceride (VLDL, chilomicroni) din care se formează HDL („rest de suprafață“) și LDL („rest central“) (32).

— ca o modalitate prin care se transportă esterii de colesterol (proveniți din HDL) spre LDL și spre ficat (fig. VI.10).

Se cunosc și alte două căi metabolice ale VLDL, mai puțin documentate ca cele descrise anterior. Este vorba de transformarea directă a VLDL în HDL sau în LDL („șuntul VLDL") (38).

Aspecte reglatorii ale metabolismului lipoproteinelor bogate în trigliceride (LP—TG). Reglarea celor două secvențe principale din metabolismul lipoproteinelor bogate în trigliceride (LP—TG), secvența „input" (aport și sinteză) și „output" (catabolism, eliminare) a fost în parte discutată în cap. „Metabolismul lipidic și lipoproteinic".

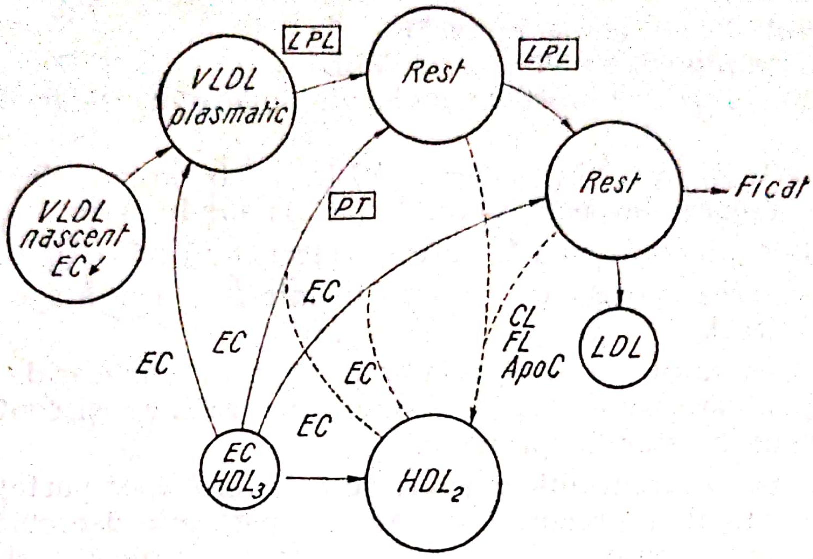


Fig. VI.10 — Transferul esterilor de colesterol pe VLDL și „restul" format în timpul hidrolizei; etapa finală a lipolizei este formarea LDL (47).

Secvența „input". Rata sintezei trigliceridelor chilomicronilor, VLDL și $VLDL_H$ este determinată de fluxul AGL, sau cu alte cuvinte, de aportul de AG (3). În cazul chilomicronilor, acesta depinde de aportul lipidic exogen și de calitatea digestiei și a absorbției (cca 100 g TG/zi). Sinteza și secreția TG—VLDL este raportată la:

— fluxul AGL (proveniți din chilomicroni, VLDL), al glucozei și aminoacizilor în perioada absorbtivă;

— fluxul AGL proveniți din trigliceride adipocitare în perioada postabsorbtivă.

În felul acesta, sinteza trigliceridelor endogene este stimulată direct de insulină în perioada absorbtivă și indirect de catecolamine (eventual glicogen) în perioada postabsorbtivă (1—3).

Reglarea sintezei componentelor apoproteice este necunoscută. Se pare însă că apo B este importantă din punct de vedere structural, din moment ce în a-beta-lipoproteinemie nu se sintetizează VLDL și chilomicroni.

Secvența „output". Rata activității LPL este în cea mai mare parte determinată de insulină, care îi stimulează sinteza și secreția. Catecolaminele și probabil glucagonul o inhibă (1—3).

Apo C_{II}, în calitate de cofactor, este decisiv în activitatea LPL, așa cum o arată și anomaliile produse în cazul deficitului său (4); Apo C_{II} inhibă LPL (14).

METABOLISMUL LDL

Sursele de LDL plasmatice la om sînt (45):

— Catabolismul „în cascadă“ al $VLDL_H$ (sursă majoră)

— „Șuntul“ VLDL (sursă minoră)

— Catabolismul chilomicronilor și VLDL

— Secreția de către ficat ca moleculă independentă (nedemonstrată la om).

Formarea LDL prin catabolismul $VLDL_H$, chilomicronilor sau VLDL cuprinde următoarele aspecte esențiale (3; 21; 45; 49; 44):

— Pierderea apoproteinei E, care se retransferă pe HDL.

— Conservarea apo B_{48} (sintetizată în intestin)* sau a apo B_{100}** (sintetizată în ficat).

— Păstrarea unui conținut relativ crescut în trigliceride și în LDL formate inițial, care vor fi hidrolizate de către LPL ce își continuă acțiunea și la nivelul acestor lipoproteine.

— Creșterea conținutului în esteri de colesterol (*per* particulă, dar nu raportat la particulele precursoare). Acest aspect este deosebit de important, motiv pentru care LDL au fost denumite „rezervor plasmatic“ al esterilor de colesterol.

Esterii de colesterol din plasma umană (majoritatea sînt „linoleați“) provin în cea mai mare parte din esterificarea colesterolului liber din HDL_3 cu ajutorul enzimei LCAT, sintetizată în ficat și secretată în circulație împreună cu HDL native sub forma unui complex. LCAT catalizează reacția colesterol liber+lecitină→ester de colesterol+lizolecitină. Succesiunea secvențelor este următoarea:

— HDL native, inițial sărace în esteri de colesterol, primesc colesterol liber de la țesuturi, VLDL, chilomicroni și „resturile“ VLDL și chilo și, concomitent, apo A_I (de la chilomicroni) și se transformă în HDL_3 în care LCAT găsește cele mai bune condiții de acțiune (conținut crescut de cofactor: apo A_I și scăzut de inhibitor: esterul de colesterol). În acest moment, are loc reacția descrisă mai sus, formîndu-se esteri de colesterol și lizolecitină (care părăsește HDL, legîndu-se cu albumina plasmatică). Prin aceasta, HDL_3 se transformă în HDL_2. Esterii de colesterol inhibă acțiunea LCAT oprind — în calitate de produs final — reacția de esterificare, după care sînt transferați, cu ajutorul apo D, pe VLDL, „resturile“ chilo și pe LDL. Se descrie astfel un ciclu redat în figurile VI.5, 7, 10.

Catabolismul LDL este important, deoarece în cadrul său are loc „oferta“ de colesterol transportat de la ficat sau intestin spre țesuturi. Se cunosc două căi catabolice ale LDL:

---

* sinonimă cu apo B_L („Little“) cu greutate moleculară mică.

** sinonimă cu apo B_B („Big“) cu greutate moleculară mare.

a) „Calea LDL", „Calea afinității crescute", „Calea receptorilor", în care captarea LDL de către celule se face prin intermediul receptorilor (3; 4; 9).

b) „Calea afinității scăzute" (Calea extrareceptor „de evacuare"), care nu implică prezența receptorilor (3; 50).

a) *Catabolismul prin „calea LDL"* cuprinde următoarele secvențe (fig. VI.11) (3; 49):

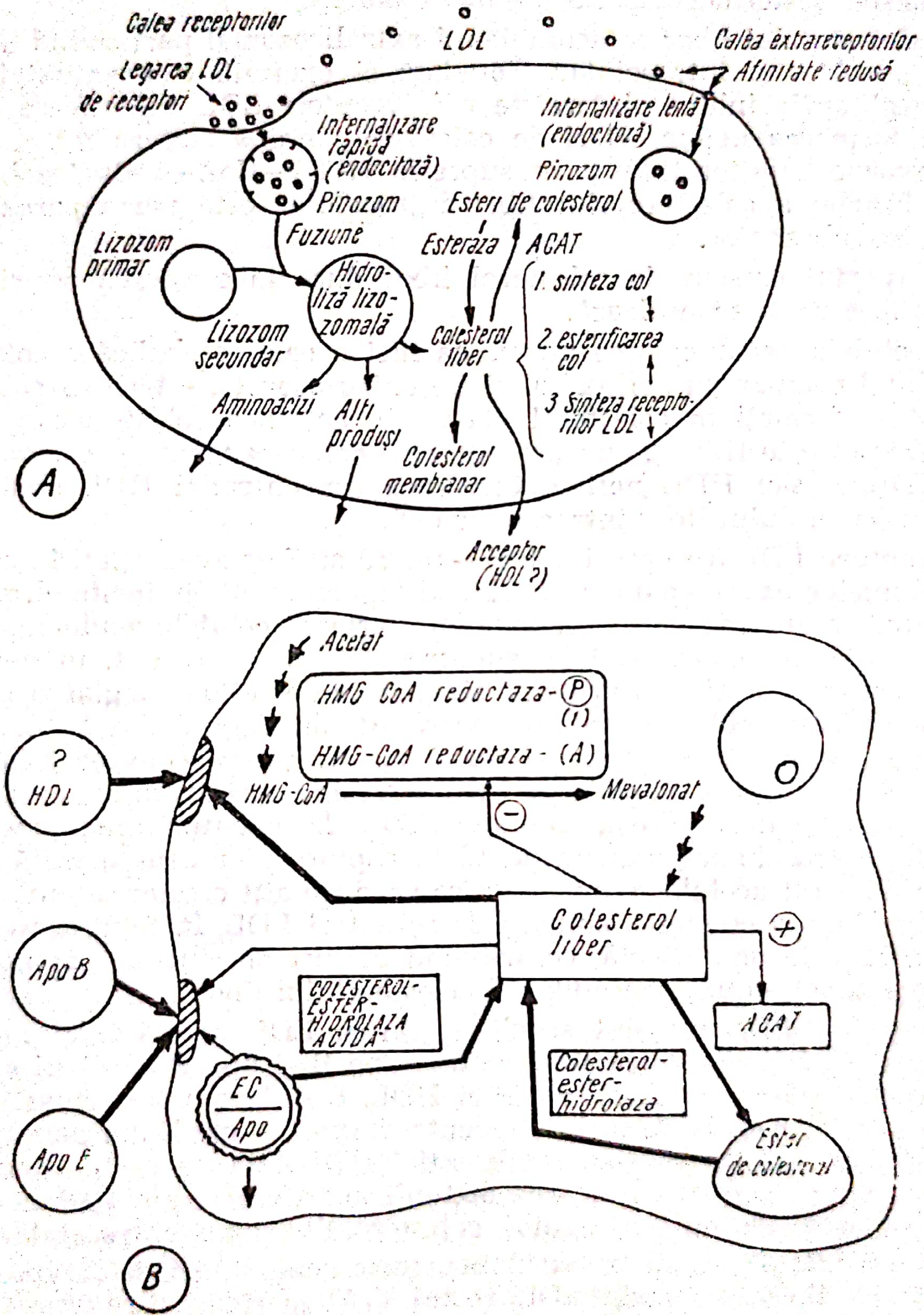

Calea receptorilor
LDL
Calea extrareceptorilor
Afinitate redusă
Legarea LDL de receptori
Internalizare rapidă (endocitoză)
Internalizare lentă (endocitoză)
Pinozom
Pinozom
Esteri de colesterol
Fuziune
Esteraza
ACAT
Lizozom primar
Hidroliză lizozomală
1. sinteza col
Colesterol liber
2. esterificarea col
Lizozom secundar
3 Sinteza receptorilor LDL
Aminoacizi
Alți produși
Colesterol membranar
Acceptor (HDL ?)
A
Acetat
HMG CoA reductaza-Ⓟ (I)
HMG-CoA reductaza - (A)
? HDL
HMG-CoA
Mevalonat
⊖
Colesterol liber
⊕
Apo B
COLESTEROL-ESTER-HIDROLAZA ACIDĂ
ACAT
Colesterol-ester-hidrolaza
EC Apo
Apo E
Ester de colesterol
B

Fig. VI.11 — Catabolismul LDL:
A=Calea „receptorilor" și calea „extrareceptorilor"; B=detalii din calea „receptorilor" (45).

— LDL sînt „recunoscute“ de receptorii membranari specifici (receptori apo B, apo E) și se fixează de aceștia.

— Urmează captarea și internalizarea rapidă a LDL prin endocitoză, sub formă de pinozom, care fuzionează cu lizozomul primar pentru a forma lizozomul secundar. La acest nivel, o puternică hidroliză acidă degradează apoproteinele LDL pînă la nivel de aminoacizi, care părăsesc celula. Esterii de colesterol sînt transformați în colesterol liber prin acțiunea colesterolesterhidrolazei acide lizozomale.

— Colesterolul liber se acumulează extralizozomal participînd la alcătuirea „pool“-ului intracelular. Totodată el exercită trei acțiuni importante reglatorii: inhibă sinteza de noi receptori LDL, stimulează ACAT și deci formarea noilor esteri de colesterol, inhibă sinteza intracelulară „de novo“ a colesterolului prin supresia HMG—CoA—reductazei. Principala funcție a colesterolului liber intracelular este participarea sa la sinteza membranelor.

— Aportul crescut de colesterol liber duce la creșterea esterilor de colesterol, care se acumulează.

În celulele extrahepatice nu există nici o cale catabolică a colesterolului, fiind necesar un „eflux“ al său. Pentru aceasta, esterii de colesterol sînt retransformați în colesterol liber prin acțiunea colesterolesterhidrolazei. Acesta este fixat pe un „receptor“ membranar, care s-a demonstrat a fi HDL_3 și/sau HDL native. Creșterea concentrației HDL stimulează fluxul colesterolului liber intracelular (50).

Receptorii LDL (receptori apo B—apo E) au fost evidențiați în celulele parenchimelor extrahepatice: fibroblaști tegumentari, limfocite circulante, adipocite, celule musculare netede din artere, celulele endoteliale din aortă, celule din ovar, testicul, suprarenală (50) și, recent, în hepatocit (48). Acești receptori sînt proteine sintetizate de celulă. Reglarea sintezei se face de către colesterolul liber provenit din degradarea LDL. În fig. VI.12 sînt redate aceste aspecte reglatorii. Creșterea colesterolului liber în urma unei captări crescute de LDL, duce la suprimarea sintezei receptorilor LDL și deci oprește captarea LDL. În eventualitatea unei concentrații extracelulare scăzute de LDL, captarea lor este scăzută, colesterolul liber intracelular scade, ceea ce produce atît creșterea sintezei sale „de novo“, cît și creșterea sintezei de receptori LDL. În felul acesta, captarea LDL este amplificată, contribuind alături de sinteza „de novo“ la creșterea „pool“-ului intracelular al colesterolului liber.

Receptorii LDL nu sînt specifici pentru LDL deoarece ei recunosc orice particulă lipoproteică care conține apo B și apo E adică LDL, „restul“ VLDL, „restul“ chilomicronic și HDL. S-a demonstrat chiar o competiție între LDL și HDL față de receptorii apo B—apo E din parenchimul extrahepatic, aceștia captînd preferențial HDL față de LDL. Fenomenul este important pentru explicarea acțiunii antiaterogene a HDL (corelată cu stimularea creșterii efluxului colesterolului liber intracelular) (50).

Recent (21; 48), s-au izolat în hepatocit două tipuri de receptori: receptori apo B, E care leagă LDL, restul $VLDL_H$, HDL, și receptori apo E specializați în recunoașterea și legarea „restului“ chilomicronic. Această diferențiere se explică prin faptul că receptorii apo B și E din ficat recunosc doar „particule“ ce conțin apo E și apo B_{100}, deci „rest“ $VLDL_H$

(IDL) și LDL (ce provin din $VLDL_H$ și nu recunosc apo B_{48}) adică „restul“ chilomicronic (IDL). Fenomenul este important în patogeneza HLP tip III.

Problema receptorilor specifici pentru apoproteinele lipoproteice este deosebit de interesantă, constituind în prezent obiectul unor vaste cercetări. Este posibilă existența și a altor receptori, cum ar fi cei specifici doar pentru apo B_{48} sau pentru HDL (21; 45) (vezi fig. VI.1). Totodată manipularea dietetică și farmacologică a receptorilor apoproteici ar putea avea consecințe terapeutice.

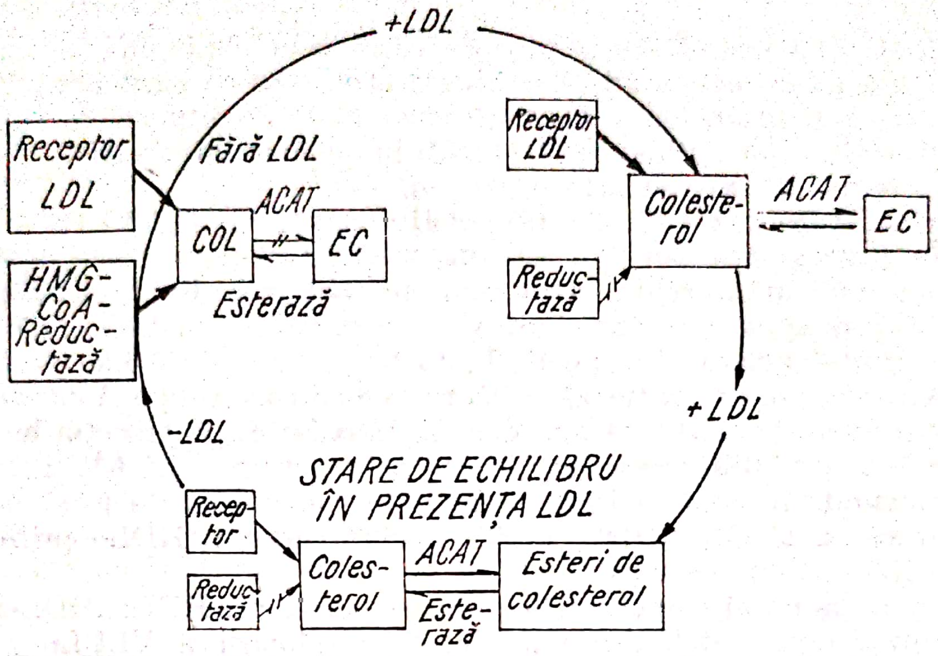

+LDL
Receptor LDL
Fără LDL
ACAT
COL
EC
Esterază
HMG-CoA-Reductază
Receptor LDL
Colesterol
ACAT
EC
Reductază
+LDL
-LDL
STARE DE ECHILIBRU ÎN PREZENȚA LDL
Receptor
Reductază
Colesterol
ACAT
Esteri de colesterol
Esterază

Fig. VI.12 — Reglarea colesterolului în culturile de fibroblaste umane în condiții de echilibru; în prezența LDL (LDL+) sau în absența LDL (LDL—) (4).

Privind catabolismul LDL prin „calea LDL“ sau „calea afinității crescute“ prin receptorii apo B, E există următoarele aspecte reglatorii:

— Captarea LDL depinde de numărul și calitatea (bună funcționare) receptorilor, care la rîndul lor sînt determinate de nivelul colesterolului liber intracelular prin mecanisme *feed-back*.

— Nivelul plasmatic al LDL nu este un factor major determinant al ratei captării lor.

— Modificarea posttranslațională a LDL, așa cum este glicozilarea (LDL glicozilate apar în plasma normală cu o frecvență de 1,3%), reduce considerabil catabolismul lor pe această cale (51).

b) *Catabolismul LDL prin „calea afinității scăzute“* (3; 50). Prin această cale, LDL sînt captate de celule fără a fi necesară prezența receptorilor. Din acest motiv, afinitatea LDL față de celule este scăzută, iar internalizarea și degradarea sînt mult mai lente.

Produșii rezultați din degradarea lizozomală nu exercită cele trei efecte reglatorii majore descrise în cazul căii precedente. Datorită acestor particularități, captarea LDL pe această cale, deși lentă, este direct proporțională cu concentrația plasmatică a LDL. Aici nu operează mecanisme de tip *feed-back*, ceea ce poate duce la acumularea excesivă de colesterol intracelular (3; 50) (vezi fig. VI.11).

Această cale de catabolism a LDL a fost demonstrată atît în celule parenchimatoase extrahepatice dotate cu receptori LDL, cît mai ales în celule neparenchimatoase lipsite de receptori LDL, cum sînt macrofagele și celulele Kupffer (50).

METABOLISMUL HDL

HDL au fost complet neglijate de către lipidologi pînă în anul 1975 cînd au apărut primele studii ce ridicau problema corelației inverse între nivelul HDL și prevalența aterosclerozei (50); de atunci, cercetările în acest domeniu s-au extins considerabil, în prezent hiper-HDL fiind considerată ca un factor de antirisc aterogen.

Sursele de HDL (23; 24; 45; 49) pot fi urmărite pe fig. VI.1).

— În ficat și intestin sînt secretate HDL „native“, care, apărute în circulație, participă la schimburile non-enzimatice de lipide și apoproteine cu celelalte lipoproteine, formîndu-se în final HDL mature. HDL native din ficat sînt formate din apo C, E, fosfolipide, trigliceride și colesterol liber. Din intestin, se formează HDL native ce conțin apo A provenite de pe chilomicroni, lipsind însă apo C și E. Imediat după secreția hepatică a HDL, colesterolul liber este esterificat prin acțiunea LCAT. Esterul rezultat pătrunde în centrul lipoproteinei. În continuare, se produce transferul de apo E și C pe HDL, VLDL și chilomicroni; HDL_H primesc apo A de pe HDL.

— HDL (sau mai corect particulele asemănătoare HDL: „HDL-like“) se produc în timpul catabolismului chilomicronilor și a $VLDL_H$ pe calea „cascadelor“ cu ajutorul LPL. Așa cum s-a arătat în fig. VI.9, în urma catabolismului lipoproteinelor bogate în trigliceride, se formează HDL_2 (ca un „rest“ de suprafață) și LDL (ca un „rest“ central). S-a demonstrat o corelație negativă între TG-VLDL și col-HDL (în special HDL_2).

Originea multiplă a HDL explică și eterogenitatea lor plasmatică. Prin ultracentrifugare, s-au descris următoarele subclase de HDL (23): HDL_{2a} (d=1,100—1,125); HDL_{2b} (d=1,063—1,100); HDL_3 (d=1,125—1,21). În cazul HDL_2 (d=1,063—1,125) s-a izolat fracția HDL_1 (numită și HDLc), care are densitatea 1,063—1,09 și, spre deosebire de restul HDL, este precipitată de mangan și heparină. Metodele de cuantificare ale HDL prin precipitare nu fac referiri la această funcție. Ea este totuși importantă deoarece nu conține apo B, are multă apo E, nivelul ei seric crescînd rapid după o dietă bogată în colesterol.

Aceste subclase participă diferit la determinismul HDL plasmatic. Dacă nivelul HDL este scăzut, 90% din ele sînt formate din HDL_3. Creșterea HDL este însoțită de HDL_1 (inițial 2a, apoi 2b), care apar deci ca fracție fluctuantă a HDL, în timp ce HDL_3 sînt o fracție stabilă (19).

Funcțiile și catabolismul HDL. Pînă în prezent, au fost demonstrate următoarele funcții ale HDL (23; 24; 25; 45; 49):

— Esterificarea colesterolului liber cu ajutorul LCAT; sediul de elecție al reacției este HDL_3, care conține apo A_1, deci cofactorul LCAT.

— Stimularea efluxului colesterolului liber din celulele extrahepatice; HDL au rol „acceptor“.

— Schimbul de colesterol liber și esterificat între VLDL, „restul“ VLDL (IDL), LDL pe de o parte și HDL pe de altă parte cu ajutorul apo

D care face parte din compoziția HDL (apo D — apo A_{III} — este identică după unii autori cu „proteina de transfer a esterilor de colesterol", în timp ce alți autori contrazic acest punct de vedere) (44).

— Participă la hidroliza trigliceridelor din lipoproteine (chilo, VLDL, IDL) prin furnizarea de apo C_{II}, care este cofactor al LPL.

— Inhibează legarea LDL de „receptorii apo B, E" (prin competiție reducînd deci oferta de colesterol țesuturilor) (efect antiaterogen).

Catabolismul HDL este în cea mai mare parte necunoscut. El are loc probabil în ficat unde, recent, s-au evidențiat receptorii specifici pentru apo care recunosc HDL și alte lipoproteine ce conțin acest polipeptid, dar nu recunosc LDL (48). Pentru aceasta pledează faptul că fracția HDL_1 (HDLc) care conține doar apo E (fără apo B) este recunoscută și fixată pe acești receptori. La nivelul hepatocitului, HDL_2 sînt supuse acțiunii lipazei hepatice (47), care îndepărtează de pe suprafața lor fosfolipidele (efect fosfolipazic) și apoi colesterolul „liber"; concomitent se detașează de moleculă unele apoproteine, dintre care apo E, care trebuie conservată. În urma acestei acțiuni, HDL_2 fie că sînt degradate în totalitate, fie că se transformă în HDL_3 (fig. VI.5). Se postulează catabolizarea HDL (și nu numai al HDL) la nivelul rinichiului (24). Nivelul HDL plasmatice apare determinat deci în special de două enzime: LPL, care produce HDL_2 și lipaza hepatică, care furnizează HDL_3, acestea fiind dependente și de sinteza secreției HDL nascente (fig. VI.5) și formarea apo A_I (47).

Pentru transportul colesterolului prin prisma metabolismului lipoproteic se pot descrie două cicluri (44), bazate pe reciclarea substratului:

— ciclul intracelular, în care colesterolul liber provenit din degradarea IDL este reesterificat prin ACAT, apoi din nou transformat prin colesterolesterhidrolază în colesterol liber (fig. VI.11), care părăsește celula și este acceptat pe HDL. Enzima cheie a ciclului intracelular este ACAT;

— ciclul extracelular, în care colesterolul liber din HDL_3 provenit din celule, VLDL, „rest" VLDL, „rest" chilo, este esterificat prin acțiunea LCAT și retransportat pe aceleași lipoproteine și pe LDL. De aici, fie că este reintrodus în celule (prin LDL) fie că este catabolizat în ficat. În cadrul acestui transport, HDL_2 reprezintă faza rapidă și dinamică, în timp ce HDL_3 este considerat ca „pool"-ul de depozit.

Aspecte reglatorii ale metabolismului HDL. Creșterea nivelului plasmatic al HDL este dată de estrogeni, exercițiul fizic, acidul nicotinic și consumul moderat de alcool. Scăderea HDL apare la fumători, după consumul crescut de glucide, tratamentul cu progesteron. Bărbații au HDL-mia mai scăzută comparativ cu femeile. Nu se cunosc decît parțial mecanismele prin care acționează acești factori.

Metabolismul HDL este probabil cel mai mult influențat de insulină, care stimulează LPL și deci catabolismul VLDL în timpul căruia se formează HDL. S-a demonstrat o corelație directă între nivelul HDL plasmatic și LPL adipocitare. Valorile mai mici ale HDL la bărbați comparativ cu femeile se datorează probabil activității mai reduse a LPL. Este posibil ca efortul fizic să crească HDL tot prin stimularea LPL. Ca o ilustrare a relației HDL-LPL ar fi corelația negativă dintre HDL și trigliceridele din VLDL.

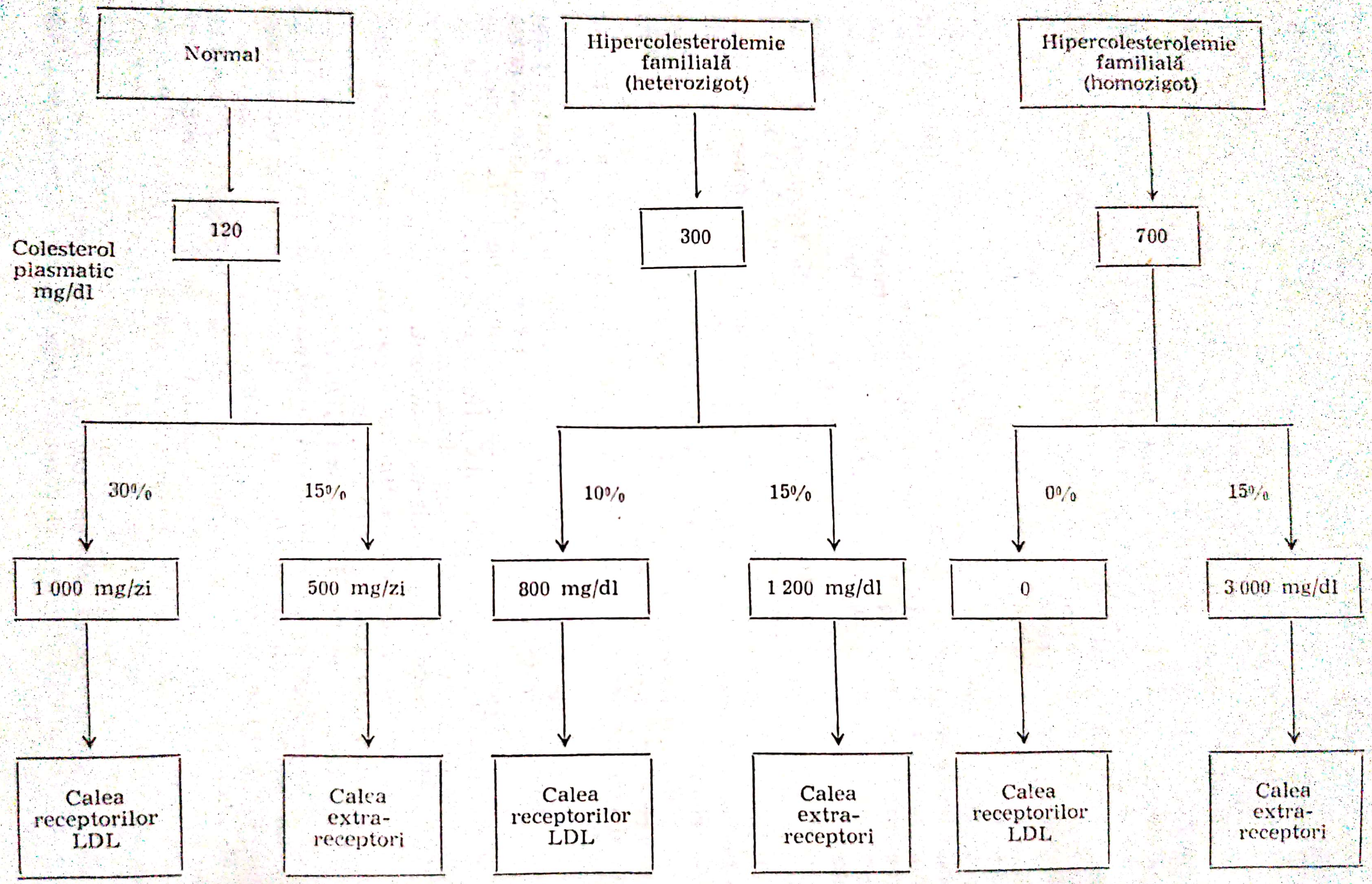

Normal
Hipercolesterolemie familială (heterozigot)
Hipercolesterolemie familială (homozigot)
Colesterol plasmatic mg/dl
120
300
700
30%
15%
10%
15%
0%
15%
1 000 mg/zi
500 mg/zi
800 mg/dl
1 200 mg/dl
0
3 000 mg/dl
Calea receptorilor LDL
Calea extra-receptori
Calea receptorilor LDL
Calea extra-receptori
Calea receptorilor LDL
Calea extra-receptori

Fig. VI.13 — Aspecte cantitative ale catabolismului LDL (3).

CINETICA LIPOPROTEINELOR

a) *Lipoproteinele bogate în trigliceride (TG—LP): chilomicroni și VLDL.* La bărbatul de 70 kg, absorbția acizilor grași sub formă de trigliceride variază, în funcție de aport, între 0—300 g/zi. Fluxul AGL proveniți din lipoliza trigliceridelor adipocitare este de 9 g/zi, din care 1/3 intră în ficat pentru a fi convertiți în TG—VLDL. AGL proveniți din trigliceridele chilomicronilor sînt în cantități de 70 g/zi, comportîndu-se din punct de vedere cinetic ca cei proveniți din adipocit (3); fluxul zilnic de AGL spre ficat este un factor reglator esențial al sintezei și secreției VLDL, care variază între 15—100 g/zi. În cadrul sintezei VLDL, rata sintezei de apo B_{100} în ficat este de 1 g/zi, în timp ce sinteza apo B_{48} în intestin, în cadrul sintezei chilomicronilor și a VLDL, este de 0,2 g la 100 g lipide absorbite (3). Încorporarea TG în VLDL este direct proporțională cu mărimea particulei: o particulă de VLDL cu diametrul de 600 Å conține de trei ori mai multe TG decît o particulă cu diametrul de 400 Å (3). S-a calculat că în eventualitatea unui prînz din care 40% din Kcalorii sînt lipide, 100 g din acestea vor fi transportate sub formă de chilomicroni și 15 g sub formă de $VLDL_{I,\ II}$ (3).

Clearance-ul TG—LP, corelat și el cu mărimea particulelor, este estimat la cîteva minute pentru chilomicroni și la 4—6 ore în cazul VLDL. Datele se referă în special la delipidizări a căror viteză este la început mare, deoarece particulele sînt mari.

Referitor la catabolismul apo B—VLDL s-a cuantificat că 95% din acestea trec în LDL. Pentru fiecare particulă de VLDL se formează o particulă de LDL (49). Apo B este singura apoproteină care se conservă în timpul metabolismului lipoproteic, nefiind supusă schimbului interlipoproteic de apoproteine (45).

b) *LDL.* Aspectele cantitative ale catabolismului LDL au fost elucidate de Brown și Goldstein prin studiul *turnover*-ului LDL-apo I^{131} (3) (fig. VI.13). La o colesterolemie de 120 mg/dl, 45% din LDL plasmatică este degradată în fiecare zi, ceea ce la un bărbat de 70 kg înseamnă 1 500 mg din care 1 100 mg sînt esterii de colesterol. 2/3 din totalul LDL sînt catabolizate zilnic pe calea receptorilor (1 000 mg colesterol/zi) și 1/3 pe calea extrareceptor (500 mg colesterol/zi).

c) *HDL.* La bărbatul de 70 kg, apoproteinele A_I și A_{II} sînt transportate în HDL în cantitate de 1 100 mg/zi. Acestora le corespunde un transport de 275 mg esteri de colesterol.

LCAT produce zilnic la nivelul HDL_3 1 400—2 200 mg esteri de colesterol, din care 1 100 mg sînt transferați direct sau indirect (prin VLDL) în LDL, iar 535 mg trec pe „restul" VLDL (IDL) și de aici în ficat unde sînt catabolizați (3).

PATOGENIA HIPERLIPOPROTEINEMIILOR

Mecanismele generale hiperlipoproteinemiante, parțial cunoscute, presupun participarea a două grupe de factori: factori genetici (monogenici și poligenici) și factori cîștigați (*stress*, alimentație, sedentarism, boli primare, medicație etc.). Aceștia acționează pe cale nervoasă, hormonală și prin creșterea aportului exogen (alimentație) de precursori. În felul acesta, apare în grade variate perturbarea diferitelor linii metabolice: hiperlipoliză, creșterea sintezei de trigliceride, colesterol, și a unor lipoproteine, și/sau scăderea catabolismului altora (1; 2). În fig. VI.14 sînt redate principalele modalități de producere a hiperlipoproteinemiilor.

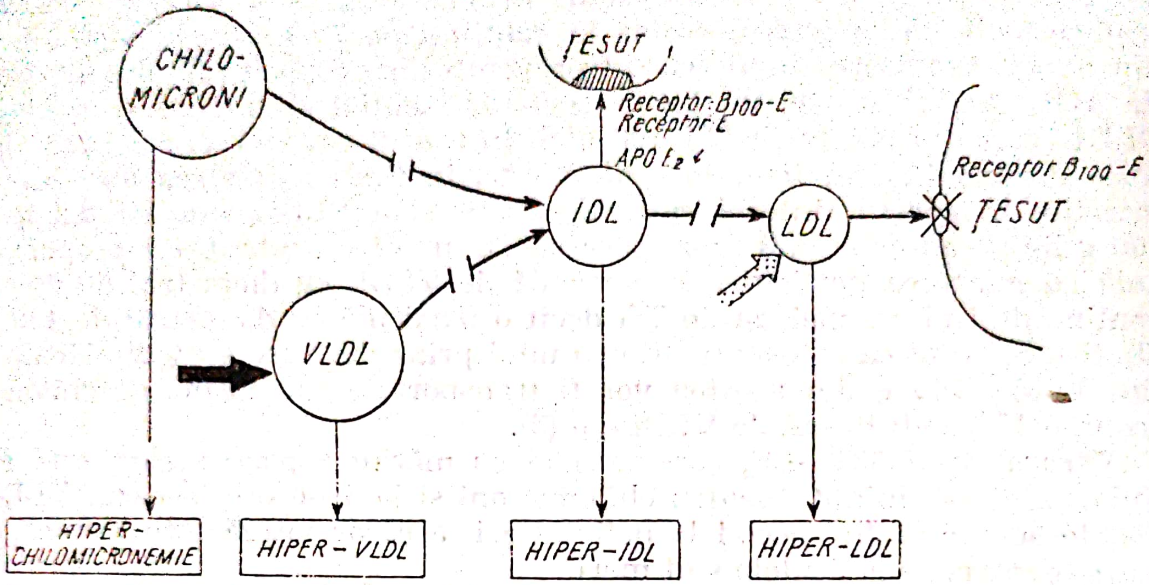


Fig. VI.14 — Mecanisme generale implicate în patogenia hiperlipoproteinemiilor.

CREȘTEREA CONCENTRAȚIEI PLASMATICE A VLDL

Creșterea concentrației plasmatice a VLDL este fie izolată, cînd se realizează tipul IV de hiperlipoproteinemie, fie asociată cu chilomicronemia sub forma tipului V de hiperlipoproteinemie (hiperlipidemie mixtă). Ambele sînt etichetate ca hipertrigliceridemie endogenă primară (familială și sporadică) sau secundară (3). Această anomalie plasmatică a VLDL apare prin: creșterea sintezei secreției hepatice, scăderea catabolismului sau prin asocierea lor.

HIPERTRIGLICERIDEMIA ENDOGENĂ FAMILIALĂ (HIPERLIPOPROTEINEMIA TIP IV ȘI V)

Mecanismul patogenetic în această formă de hiperlipoproteinemie nu a fost încă elucidat. Pînă în prezent, se convine că hiper-VLDL se realizează prin mecanismele descrise anterior.

Creșterea sintezei VLDL. În hipertrigliceridemia endogenă familială s-au evidențiat anomalii ale mai multor componente din particulele de VLDL, trigliceride, esteri de colesterol, apo B, apo C (3; 44).

Principala modificare este legată de creșterea sintezei hepatice a trigliceridelor, care se realizează prin amplificarea fluxului precursorilor. Dintre aceștia, cel mai mare rol îl au AGL proveniți din sursă exogenă (perioada absorbtivă) sau prin lipoliza trigliceridelor adipocitare (perioada postabsorbtivă). Hipersinteza trigliceridelor este indusă și de dieta hiperzaharată. Ambele surse sînt exacerbate de obezitate, în cadrul căreia aportul alimentar și lipoliza sînt crescute. Prin hiperalimentație, crește și aportul de glucoză și aminoacizi. Sinteza trigliceridelor este stimulată de hiperinsulinism, prezent atît la obezii, cît și la normoponderalii cu hipertrigliceridemie (52). În cazul obezității, fenomenul este totuși mai accentuat și mai complex, explicînd în parte tripla asociație: hipertrigliceridemie, obezitate, scăderea toleranței la glucoză sau chiar diabet zaharat non-insulinodependent (3; 22). În cazul acestei frecvente asocieri, unul din elementele patogenice esențiale este rezistența la insulină produsă de scăderea numărului receptorilor insulinici extrahepatici (3). Hiperinsulinismul ce apare ca o consecință a anomaliei receptorilor are efecte asimetrice (3):

— în ficat, stimulează sinteza TG și probabil a apoproteinelor din VLDL, alături de creșterea secreției particulelor de VLDL (28);

— în adipocit, este ineficient asupra hidrolizei trigliceridelor și utilizării glucozei, ceea ce are ca urmare hiperlipoliza și scăderea toleranței la glucoză.

Toate acestea realizează un *pool* și flux al TG-VLDL și apo B-VLDL crescut. Creșterea celor două componente majore din VLDL nu este paralelă deoarece trigliceridele se acumulează într-o proporție crescută formînd particule cu dimensiuni mai mari comparativ cu subiecții normotrigliceridemici (3; 54). Mecanismul creșterii sintezei apo B nu se cunoaște și rolul hiperinsulinismului este doar presupus.

S-au menționat și modificări ale apo C, în sensul că ciclizarea acesteia între VLDL și HDL (în dublu sens) este încetinită (49). VLDL de la bolnavii cu hipertrigliceridemie endogenă conțin o cantitate crescută de apo C_I și normală de apo C_{II} (3).

Referitor la metabolismul colesterolului, se cunosc anomalii complexe. *Turnover*-ul colesterolului este normal sau crescut, în special la obezi. La aceștia s-a depistat și creșterea sintezei de acid colic (53) și a sterolilor neutri în bilă, crescîndu-i litogenitatea. Se explică astfel frecvența crescută a litiazei biliare la acești bolnavi (3). La normoponderali cu hipertrigliceridemie endogenă, nu s-a semnalat creșterea litogenității bilei (3). Se consideră că datorită creșterii sintezei de acizi biliari se induce prin mecanism *feed-back* creșterea sintezei hepatice a colesterolului (53). Aceasta se realizează cu ajutorul HMG CoA-reductazei a cărei activitate în ficat este crescută (53). Tratamentul cu acid chenodeoxicolic reduce activitatea enzimei (53). Creșterea sintezei hepatice de colesterol este corelată cu amplificarea producției hepatice de trigliceride și a *turnover*-ului lor crescut.

O altă anomalie legată de metabolismul colesterolului este creșterea conținutului VLDL în esteri de colesterol, concomitent cu creșterea ratei transportului lor (2). Aceasta se datorează activității amplificate a LCAT și a accelerării schimbului esterilor de colesterol între HDL și VLDL. Obezitatea poate explica aceste anomalii, deși nu se poate infirma nici rolul direct al hipertrigliceridemiei (3). Creșterea esterilor de colesterol în VLDL are două efecte: stimularea aterogenezei și creșterea captării lor de către ficat, ceea ce poate explica amplificarea sintezei acidului colic și a eliminării sterolilor neutri (colesterolul și metaboliții săi: coprostanul și coprostanolul — 3).

Modificarea catabolismului VLDL. Datele referitoare la catabolismul trigliceridelor din VLDL sînt contradictorii. Unii autori consideră rata catabolismului ca fiind normală, iar alții demonstrează scăderea ei (3). În mod cert, fenomenul este influențat de obezitate, unde s-a evidențiat o populație normo- sau hipertrigliceridemică.

Catabolismul apo B din VLDL este modificat în sensul că doar 60% din ea apare în LDL, restul de 40% fiind catabolizat pe căi independente de LDL (28). Este posibil ca ficatul să intervină direct în captarea apo B-VLDL (28). *Turnover*-ul apo B în LDL este normal (38).

Toate aceste perturbări ale metabolismului lipoproteinic produc forme moderate de hipertrigliceridemie endogenă familială cu tip lipoproteinic IV. Uneori, se descriu forme severe cu tip lipoproteinic V, realizate prin creșterea simultană a VLDL și chilomicronilor (hiperlipidemie mixtă). În aceste cazuri, hiper-VLDL se produce prin mecanismele descrise anterior. Hiperchilomicronemia apare datorită competiției ce există între particulele de VLDL și chilomicroni în fața aceleiași căi catabolice, lipoproteinlipaza, care se saturează rapid. Se presupune că din punct de vedere etiologic este posibilă asocierea a două boli: una este hipertrigliceridemia endogenă familială formă heterozigotă, iar cealaltă ar fi o boală primară care se însoțește de hiperlipoproteinemie secundară (oricare din tabelul VI.3). Exemplul cel mai cunoscut este combinarea fenotipului heterozigot de hipertrigliceridemie endogenă cu diabetul zaharat insulinodependent decompensat, care se însoțește de deficit moderat de lipoproteinlipază. Prin această asociere, apare o hipertrigliceridemie severă (11).

În hiperlipoproteinemia tip V, s-au evidențiat și anomalii apoproteinice. Cea mai cunoscută este scăderea raportului dintre concentrația apo C_{II}/apo C_{III} prin scăderea apo C_{II} și creșterea apo C_{III}. În felul acesta, scade activatorul și crește inhibitorul lipoproteinlipazei (11). Studiul apoproteinei B din VLDL evidențiază creșterea marcată a sintezei însoțită de creșterea concentrației sale plasmatice aproximativ de 12—35 ori, în timp ce rata fracției catabolizate este doar de 14% comparativ cu martorii (28). În timpul catabolismului VLDL, 85% din apo B apare în LDL, care la rîndul lor au un catabolism crescut, realizînd un *turnover* crescut (28).

Recent, s-au descris două cazuri de hipertrigliceridemie severă cu tip hiperlipoproteinic V, la care s-au evidențiat: scăderea raportului apo C_{II}/C_{III} și creșterea apo E în VLDL. Prima anomalie a produs un deficit al activității lipoproteinlipazice, cea de a doua reflectă de fapt un deficit de apo E_{III}, care se însoțește de scăderea catabolismului „restului“ VLDL (IDL). Anomaliile au fost tranzitorii, dispărînd după corectarea deficitului de insulină la un diabetic (într-un caz) și suprimarea ingestiei de alcool (în alt caz) (55).

HIPERLIPIDEMIA FAMILIALĂ CU TIPURI LIPOPROTEINICE MULTIPLE (HIPERLIPIDEMIA FAMILIALĂ COMBINATĂ)

Se cunosc destul de puține date referitoare la patogenia acestei forme de hiperlipoproteinemie, care poate realiza tipuri IIa, IIb, IV, V la membrii aceleiași familii (3; 11). La bolnavii respectivi, cresc în mod variat concentrațiile plasmatice de VLDL, LDL și, foarte rar, chilomicronii. Boala se datorează unei anomalii monogenice necunoscute, care se transmite autozomal dominant (3). În cadrul unei familii afectate, 1/3 din bolnavi au hiper-VLDL, 1/3 au hiper-LDL, 1/3 au hiper-VLDL+hiper-LDL. Probabil că factorii cîștigați influențează expresia fenotipică a anomaliei monogenice. Așa de exemplu, obezii au tendința de a produce hiper-VLDL, în timp ce normoponderalii produc hiper-LDL (11).

Principalele anomalii metabolice în hiperlipidemia familială cu tipuri lipoproteinice multiple sînt (3; 11; 21):

— Rata producției trigliceridelor din VLDL nu este mai mare decît în hipertrigliceridemia endogenă familială; în schimb, rata sintezei apo B din VLDL este exagerată, cu o rată catabolică scăzută (49).

— Sinteza LDL apare ca o consecință a creșterii apo B, așa încît această formă de hiperlipidemie are ca principală caracteristică hiper-apo B (din VLDL și LDL). Nu s-au depistat anomalii ale receptorilor LDL (receptori apo B, apo E), iar catabolismul LDL se consideră a fi normal (3).

— Particulele de VLDL sînt de dimensiuni mai mici, ceea ce face ca ele să pătrundă mai ușor în peretele arterelor. Aceasta ar fi una din cauzele aterogenității sale crescute (21).

— În HDL, raportul apo A_I/A_{II} este scăzut (scade apo A_I, crește apo A_{II}) prin reducerea esterificării colesterolului de către LCAT (21).

— Spre deosebire de hipertrigliceridemia endogenă familială, aici nu s-a demonstrat creșterea sintezei de acid colic (21).

HIPERTRIGLICERIDEMIA SPORADICĂ SAU POLIGENICĂ (TIP IV)

Nu s-a evidențiat nici un mecanism patogenetic caracteristic acestei forme; este posibilă prezența oricărei anomalii metabolice descrise în cadrul formelor menționate pînă acum.

CREȘTEREA CONCENTRAȚIEI PLASMATICE A LDL

Creșterea concentrației plasmatice a LDL apare fie izolată, fie asociată cu hiper-VLDL (formă descrisă anterior). Hiper-LDL izolată realizează hiperlipoproteinemia tip II-A cu cele două tablouri cunoscute: hipercolesterolemia familială (monogenică) și hipercolesterolemia poligenică (3).

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIALĂ (MONOGENICĂ)

Mecanismul patogenetic principal constă în perturbarea catabolismului LDL, datorită anomaliilor receptorilor LDL care se produc printr-un defect monogenic transmis autozomal dominant. Gena responsabilă de aceasta este localizată pe același cromozom cu fracția C_3 a complementului (3).

În culturile de fibroblaști tegumentari provenite de la homozigoți, s-au evidențiat trei tipuri de anomalii ale receptorilor, dar care nu au corespondență chimică distinctă (3):

— absența receptorilor (R^{b^0}), cea mai frecventă;

— receptori prezenți, dar cu o redusă capacitate de legare a LDL (R^{b^-});

— receptorii prezenți cu capacitate de legare prezentă, dar fără posibilitatea încorporării LDL (R^{b^+}, i^0) (cea mai rară).

Aceste anomalii s-au evidențiat și în celulele limfoide, limfocite și celulele musculare netede din aortă, toate provenite de la homozigoți (3). La heterozigoți, s-a demonstrat: reducerea la 1/2 a numărului receptorilor, a capacității lor de legare sau de încorporare a LDL.

Datorită anomaliilor receptorilor LDL, apar următoarele modificări (3):

— Catabolizarea LDL pe calea receptorilor LDL este afectată, mecanismele *feed-back* de inhibiție a sintezei de colesterol sînt suprimate, la fel ca și activarea formării esterilor de colesterol; hipersinteza colesterolului duce la acumularea lui intracelulară.

— Perturbarea catabolismului LDL duce la acumularea sa plasmatică pînă la niveluri care depășesc normalul de aproximativ 4 ori la homozigoți (650—1 000 mg/dl), iar la heterozigoți de 2—3 ori (270—550 mg/dl).

— Sinteza colesterolului hepatic este de 2—3 ori mai mare ca la subiecții normali. Formarea acizilor biliari este scăzută sau normală.

— Sinteza apo B în ficat este crescută de 2—3 ori: s-a demonstrat totodată că apo B este secretată direct în plasmă, fără a fi înglobată în VLDL. Rata fracției catabolizate a apo B este mult redusă. Perturbarea metabolismului principalei componente apoproteice din LDL se explică prin anomalia receptorilor LDL din hepatocite (3; 48) care produc hipersinteză și în parenchimele extrahepatice, răspunzătoare de scăderea catabolismului.

— Atît la heterozigoți, cît și la homozigoți catabolizarea LDL se face pe calea exteroceptorilor (calea afinității scăzute). Aspectele cantitative ale catabolismului LDL în hipercolesterolemia familială genotipul homo- și heterozigot, comparativ cu subiectul normal, sînt redate în figura VI.13. La heterozigot, scăderea numărului și/sau funcționalității receptorilor determină o scădere la 10% a catabolismului LDL (la normal 30%) și ca atare apare hiper-LDL. Calea exteroceptorilor funcționează direct proporțional cu nivelul plasmatic al LDL. În consecință, la o colesterolemie de 300 mg/dl se va cataboliza pe calea receptorilor o cantitate de 800 mg/zi (la normali: 100 mg/zi), iar pe calea exteroceptorilor 1 200 mg/zi (față de 500 mg/zi la normali). La homozigoții cu o colesterolemie de 700 mg/dl, calea receptorilor este suprimată, iar pe calea exteroceptorilor se catabolizează 3 000 mg/zi (3).

— Anomaliile metabolice descrise pînă acum nu sînt corelate cu obezitatea, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială sau hiperuricemia (3).

HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGENICA

În patogenia ei se presupun anomalii genetice polimorfe ale proteinelor care reglează rata sintezei colesterolului, acizilor biliari și LDL, la care se pot asocia factori cîștigați, în special alimentația bogată în colesterol și în lipide saturate (3). Se discută și rolul adjuvant și probabil al obezității, *stress*-ului psihic, sedentarismul (1; 2).

Au fost descrise cazuri în care un consum mediu pe zi de 3 500 mg colesterol (12 ouă ingerate constant) a produs o hipercolesterolemie de 940 mg/dl. După raționalizarea alimentației, colesterolul plasmatic a revenit la normal. În mod normal, o dietă bogată în colesterol reduce mult sinteza hepatică de colesterol, ceea ce face ca hipercolesterolemia să fie doar moderată. La alți subiecți, depresia sintezei hepatice de colesterol nu apare și se produce astfel hipercolesterolemia. Cauzele acestui comportament diferențiat nu se cunosc (3).

CREȘTEREA CONCENTRAȚIEI PLASMATICE A CHILOMICRONILOR

Apare fie asociată cu hiper-VLDL (descrisă anterior), fie izolată, cînd realizează hiperlipoproteinemia tip I: hiperchilomicronemia familială. În cadrul ei s-au descris trei anomalii monogenice, toate transmise autozomal recesiv: deficitul familial de lipoproteinlipază, deficitul familial de apoproteină C_{II} și deficitul combinat de apo C_{II} și lipoproteinlipază (3; 55; 69).

DEFICITUL FAMILIAL DE LIPOPROTEINLIPAZĂ

Hiperchilomicronemia, în acest caz, se explică prin reducerea marcată a lipoproteinlipazei, demonstrată atît pe țesutul adipos uman, cît și în plasma postheparinizată (3). Activitatea lipazei hepatice este normală. La un aport lipidic de 20 g/zi, chilomicronemia bazală dispare. Celelalte lipoproteine au următorul comportament: VLDL sînt neafectate, rata sintezei apo B—VLDL, cît și *turnover*-ul sînt normale, LDL și HDL sînt scăzute.

DEFICITUL FAMILIAL DE APOPROTEINĂ C_{II}

Recent demonstrată, această anomalie produce hiperchilomicronemie prin lipsa cofactorului lipoproteinlipazei. Adaosul de plasmă normală corectează chilomicronemia bazală. *In vitro*, s-a demonstrat că ar fi posibilă activarea lipoproteinlipazei acestor bolnavi prin adaos de fragmente 43—58 de apo C_{II} sintetice, adică acelea ce conțin „carboxil“ terminal (55). Aceasta dovedește că lipoproteinlipaza este de fapt normală.

Alte modificări metabolice descrise aici se referă la: scăderea activității lipazei hepatice, scăderea LDL și VLDL, în timp ce VLDL sînt normale (56).

DEFICITUL COMBINAT DE APOPROTEINĂ C_{II} ȘI LIPOPROTEINLIPAZĂ

A fost descrisă în 1981. Lipaza hepatică este scăzută la fel ca și LDL și HDL. *Turnover*-ul apo B—VLDL este normal (69).

CREȘTEREA CONCENTRAȚIEI PLASMATICE A IDL („RESTUL“ VLDL ȘI „RESTUL“, CHILOMICRONIC)

Se realizează în cadrul hiperlipoproteinemiei familiale tip III (dis-beta-lipoproteinemia familială, boală cu beta largă) (1; 3; 4—9). Boala este o entitate monogenică, anomalia fiind transmisă autozomal dominant (sau codominant). Ea se definește prin apariția în plasmă a particulelor IDL („rest“ VLDL și chilomicronic) denumite și beta-VLDL sau beta-lipoproteine flotante, în funcție de criteriul fizico-chimic (densitatea, migrarea electroforetică, comportarea la ultracentrifugare analitică) (1; 3). Aceste particule se diferențiază de VLDL normale printr-un conținut crescut de esteri de colesterol și apo E și scăzut de trigliceride, fosfolipide și apoproteină C. Raportul dintre colesterolul din VLDL (nu din beta-VLDL) și trigliceridele plasmatice $\geq$0,30 (5; 6). În acest caz este vorba de o dis-beta-lipoproteinemie care, dacă coincide și cu o hiperlipidemie, devine hiperlipoproteinemie tip III (57).

Principalul mecanism patogenetic este reprezentat de perturbarea catabolismului „restului“ VLDL și „restului“ chilomicronic (IDL), datorită unor anomalii complexe ale apoproteinei E din compoziția lor (3; 11; 42; 45; 57). Prin focalizarea izoelectrică în VLDL provenite de la subiecți normali se izolează trei izoapolipoproteine E: E 1, 2, 3. În VLDL provenite de la bolnavi cu hiperlipoproteinemie familială tip III, izoapoproteina E 2 lipsește (Apo E $\overline{2}$ sau E 2^d sau E deficient). Marcîndu-se apo E de la subiecții normali (apo E2) și de la bolnavi cu hiperlipoproteinemie familială tip III (apo E2) s-a demonstrat că rata catabolismului în cazul apo E$\overline{2}$ este net scăzută, ceea ce produce creșterea nivelului apo E (prin creșterea apo E3). Mecanismul intim care duce la scăderea catabolismului IDL este nerecunoașterea lor de către receptorii apo E din hepatocite, datorită anomaliei apo E$\overline{2}$ (45).

Studiul penetrației deficitului de apo E2 în populația generală a arătat că 16% din bolnavi sînt heterozigoți apo E$\overline{2}$, 1% sînt homozigoți apo E$\overline{2}$ și < 1% prezintă o hiperlipoproteinemie familială tip III (3). Rezultă că genotipul homozigot apo E$\overline{2}$ nu este suficient pentru apariția hiperlipoproteinemiei tip III. Pentru aceasta este necesară intervenția unor factori genetici și/sau cîștigați. În prima categorie ar intra coexistența unei gene (în caz de hiperlipoproteinemie monogenică) sau unor gene (în caz de hiperlipoproteinemie poligenică); cea de a doua categorie cuprinde sexul, vîrsta, starea glandei tiroide, ingestia de alcool și utilizarea estrogenilor, obezitatea, alimentația hiperglucidică.

HIPERLIPOPROTEINEMIA ȘI DIABETUL ZAHARAT

Inițial, s-a crezut că modificarea concentrației lipoproteinelor plasmatice este secundară diabetului zaharat. Afirmația este valabilă în totalitate doar pentru clasica „lipemie diabetică“, caracteristică tipului I și V de hiperlipoproteinemie.

În celelalte cazuri, este de fapt vorba de asociația dintre diabetul zaharat și hiperlipoproteinemia primară (1—3). Revelarea hiperlipoproteinemiei este influențată de prezența sau absența obezității (rezistență insulinică) și/sau a decompensării diabetului (deficit de insulină). Din combinarea acestor linii patogenetice rezultă variate modificări ale liniilor metabolice hiperlipoproteinemiante:

— hiperlipoliza trigliceridelor adipocitare care produce hiper-AGL-mie;

— creșterea sintezei de VLDL și creșterea *pool*-ului VLDL;

— creșterea *pool*-ului LDL;

— creșterea *turnover*-ului VLDL și LDL;

— scăderea catabolismului VLDL prin reducerea activității lipoproteinlipazei; mai rar scade catabolismul LDL;

— este posibilă existența deficitului în apoproteinele C_{II} și E3, așa cum a fost demonstrat recent într-un caz de hiperlipoproteinemie tip V și diabet zaharat (55).

Aceste modificări, asimetrice și asincrone din punct de vedere lezional, metabolic, fac posibilă apariția în diabetul zaharat a tuturor tipurilor de hiperlipoproteinemie (1):

— Tipul I (foarte rar) produs prin deficit cîștigat de lipoproteinlipază consecutiv carenței insulinice; corectarea acesteia normalizează defectul lipoproteinic.

— Tipul IIa (rar) apare prin perturbarea catabolismului LDL (59).

— Tipul IIb (frecvent) se explică prin asocierea creșterii sintezei VLDL cu scăderea catabolismului său, dar și al LDL (59).

— Tipul III (rar) este probabil produs prin scăderea catabolismului IDL ca o consecință a deficitului temporar de apoproteină E3 (55).

— Tipul IV (cel mai frecvent) este rezultatul creșterii sintezei VLDL, scăderii catabolismului și/sau a sumării lor. Asocierea cu obezitatea este clasică, aceasta influențînd cinetica și metabolismul lipoproteinelor, așa cum a fost descris în cazul hipertrigliceridemiei endogene familiale.

— Tipul V (rar) apare prin deficitul de lipoproteinlipază, creșterea sintezei de VLDL și scăderea catabolismului VLDL. Dieta hipolipidică și corecția insulinică ameliorează activitatea lipoproteinlipazei și deci chilomicronemia, dar creșterea sintezei VLDL persistă mai mult timp,

În diabetul zaharat scade concentrația plasmatică a HDL, mai accentuat în cazul asocierii obezității și a hiperlipoproteinemiei tip IV (58). Anomalia se explică prin deficitul și/sau rezistența insulinică, care la rîndul lor scad activitatea lipoproteinlipazei reducînd catabolismul VLDL și deci nivelul HDL.

PATOGENEZA ALTOR FORME DE HIPERLIPOPROTEINEMIE

În tabelul VI.6 sînt redate principalele căi patogenetice în unele forme de hiperlipoproteinemii non-familiale.

HIPERLIPOPROTEINEMIILE ȘI ATEROGENEZA

În mecanismul aterogenezei, lipidele și lipoproteinele au un rol neîndoielnic.

Tabelul VI.6

Mecanisme patogenetice în unele forme de hiperlipoproteinemie
(1; 3; 22; 60)

Forma şi tipul de hiperlipoproteinemie (HLP)	Mecanismele patogenetice
1	2
1. *Steroidogenă* HLP tip IIb (Boala Cushing, corticoterapie)	• Rezistenţa insulinică este prezentă. • Hiperlipoliză şi hiper-AGL-emie. • Creşterea sintezei VLDL, creşterea *turnover*-ului lor prin creşterea activităţii LPL; (totuşi *input*>*output*). • Creşterea moderată a producerii LDL. • Uneori LPL este scăzută, ceea ce produce HLP tip V.
2. *Estrogenică* HLP tip IV tip IIb tip V	• Utilizarea anticoncepţionalelor cu conţinut crescut de estrogeni şi 17-alfa-acetoxiprogesteron produc HLP tip IV şi V (dacă se sumează pe o HLP preexistentă tip IV: HTG familială endogenă heterozigotă). • Utilizarea estrogenilor produce insulinorezistenţă, hiperinsulinism şi STG. • S-a demonstrat că HLP apare prin creşterea sintezei şi secreţiei VLDL, aceasta prin stimularea de către estrogeni a sintezei apoproteinelor şi nu prin creşterea fluxului AGL la ficat; inhibiţia lipazei hepatice este un alt efect estrogenic. • Dacă anticoncepţionalele conţin nortestosteron, aceasta va creşte LDL, alături de VLDL (HLP tip IIb).
3. *Alcoolică* HLP tip IV tip V	• Dacă consumul de alcool (+lipide exogene) se sumează unei HTG endogene familiale heterozigote, va apare HLP mixtă tip V; în rest se constată tipul IV. • Alcoolul prelungeşte lipemia postprandială, stimulează sinteza TG (prin blocarea oxidării AG în ficat, care vor lua calea esterificării). O parte din TG se secretă ca VLDL, iar o parte se depun. Apare deci HLP tip IV şi steatoza hepatică. • LPL creşte adaptativ (asemănător cu efortul din obezitate); totuşi: *input*>*output*. • Alcoolul reduce oxidarea glucozei şi gluconeogeneza producînd hiperinsulinism. HDL creşte în caz de consum moderat de alcool.
4. *Stress* HLP tip IV tip IIa tip IIb	• *Stress*-ul psihic produce hiperlipoliză şi deci hiper-VLDL. • Mai rar, apare hipercolesterolemie (tip IIa) asociată cu HTG (tip IIb). • *Stress*-ul poate produce hiperinsulinism (la subiecţii cu tip comportamental A).
5. *Nefropatii* A. *Insuficienţa renală cronică (IRC)±hemodializă* HLP tip IV	• În IRC, apare HLP tip IV prin scăderea LPL şi a trigliceridlipazei hepatice. Deşi este prezentă rezistenţa insulinică, se pare că nu ea este responsabilă de HLP. • În IRC+hemodializă, administrarea îndelungată a heparinei produce depleţia de LPL. • Alţi factori HLP în IRC: tiazidele, beta-blocantele, modificarea metabolismului calciului şi a vitaminei D. • Hipo-HDL apare prin scăderea catabolismului VLDL.

1	2
B. *Transplantul renal* HLP tip IIa sau tip IIb	• Factorii HLP sînt: utilizarea glucocorticoizilor (produce hiper-VLDL+hiper-LDL), obezitatea, proteinuria, IRC. • Hipo-HDL nu poate fi explicată.
C. *Sindromul nefrotic* HLP tip IV tip IIb	• Hipoalbuminemia produce creşterea sintezelor proteice în ficat, deci şi a apoproteinelor VLDL. • Datorită hipoalbuminemiei, AGL nu pot fi fixaţi şi vor intra în ficat unde creşte sinteza TG-VLDL; un alt efect al AGL nelegat de albumină este inhibiţia LPL. • Hiper-LDL se explică prin: a) hipersinteză hepatică (în cadrul hipersintezei proteice) şi secreţia lor direct în plasmă (?) asemănător cu homozigoţii hipercolesterolemiei familiale; b) scăderea catabolismului. • Hiper-HDL se datoreşte probabil unei sinteze sporite de lipoproteine în ficat. • Hipo-HDL observată uneori, se produce prin: a) creşterea eliminării lor prin urină; b) scăderea catabolismului VLDL.
6. *Boli hipofizare* A. *Hipopituitarismul* HLP tip IIb B. *Acromegalia* HLP tip IV	• Factorii HLP sînt: a) deficitul în STH care creşte sinteza TG-VLDL; b) hipoinsulinismul care scade LPL. • Insulinorezistenţa este prezentă, ceea ce produce creşterea sintezei TG-VLDL, efect contrabalansat în parte de hiper-STH care creşte oxidarea AGL în ficat.
7. *Boli tiroidiene* *Hipotiroidismul* HLP tip III tip IIa tip IIb	• Prezenţa adesea de β-HDL • Hiper-VLDL apare prin scăderea LPL. • Hiper-IDL produsă prin scăderea activităţii lipazei hepatice; deşi apo E din VLDL sînt crescute, raportul E2/E3 este normal, ceea ce o diferenţiază net de HLP familială tip III. • Hiper-LDL apare prin reducerea catabolismului lor prin calea receptorilor; eliminarea colesterolului prin bilă este redusă.
8. *Boli hepatice* A. *Colestază* HLP lamelară (LP-veziculare şi discoidale) HLP tip IIa tip IIb	• Prezenţa LPx, Lpy. • Mecanismul de producere al LP lamelare (veziculare sau/şi discoidale) presupune deversarea lipidelor biliare (colesterol şi lecitină) în sînge. Veziculele Lpx se formează în sistemul biliar şi de aici trec în sînge prin intermediul hepatocitelor. • HDL sînt discoidale deoarece aşa se secretă de către ficat, dar în mod normal trec în formă pseudoveziculară, ceea ce în colestază nu este posibil datorită prezenţei acizilor biliari, care le convertesc în vezicule.
B. *Boli hepatocelulare* HLP tip IV	• În hepatitele acute: scăderea trigliceridlipazei hepatice hiper-AGL şi hipersecreţie de VLDL (tranzitor!) fond genetic?); defect de sinteză a Apo-A_1 şi -A_2. • În orice hepatopatie parenchimatoasă scade sinteza şi secreţia LCAT, ceea ce explică reducerea concentraţiei EC în plasmă.

Tabelul VI.6 (continuare)

1	2
C. *Hepatom* HLP tip IIa	• Hipercolesterolemia este corelată cu gradul colestazei, dar nu cu LPx.
D. *Porfiria hepatică* HLP tip IIa	• Hipercolesterolemia apare în porfiria acută intermitentă prin mecanisme necunoscute.
9. *Imunologice* HLP tip I tip IIa tip IIb tip III tip IV	Hiperlipidemia autoimună apare prin: • anticorpi antilipoproteine (IgA, IgG, IgM), care se fixează pe VLDL, IDL, LDL (complexe imune) împiedicînd catabolismul lor. • anticorpi antiheparină (IgG, IgA) care produc scăderea LPL.
10. *Lipodistrofii* HLP tip IV tip V	• Mecanismul patogenetic fundamental este rezistența la insulină (cauza sa este parțial cunoscută).
11. *Glicogenoze* HLP tip IV tip IIb	• Glicogeneza tip I: hiperlipoliză+hipersinteză de VLDL+catabolism scăzut al VLDL (HLP tip IV). • Glicogenoza tip III, VI: hiper-VLDL+LDL prin hiperlipoliză și LPL scăzută.
12. *Sfingolipidoze*	• Creșterea trigliceridelor nu se poate explica.
13. *Sindromul Werner*	• Hipercolesterolemia este de cauză necunoscută.
14. *Hipercalcemia infantilă*	• Hipercolesterolemia este de cauză necunoscută.
15. *Deficitul în carnitilpalmitiltransferază*	• HTG apare prin creșterea sintezei hepatice, care este augumentată de hiper-AGL-emie.
16. *Anorexia nervoasă*	• Hiper-LDL este produsă prin reducerea excreției colesterolului prin bilă ca rezultat a scăderii ratei transportului colesterolului spre ficat.
17. *Medicamentoase* (corticoizi, contraceptive orale, diuretice ș.a.)	• În corticoterapie HLP tip IIa sau IIb. • În tratament cu contraceptive orale și estrogeni ușoare hipertrigliceridemii și hipercolesterolemii. • În tratament cu diuretice creșteri ale trigliceridelor și/sau a colesterolului total. La furosemid și clortalidon creșteri ale LDL.

Figura VI.15. redă schema generală a aterogenezei. Ea cuprinde pe de o parte factorii de risc și pe de altă parte sectoarele arteriale asupra cărora aceștia acționează.

Factorii de risc aterogen au fost sistematizați in factori socio-economici fundamentali, factori exogeni, endogeni și factori operanți direct asupra peretelui arterial. Se remarcă din figură că mulți din aceștia sînt de fapt

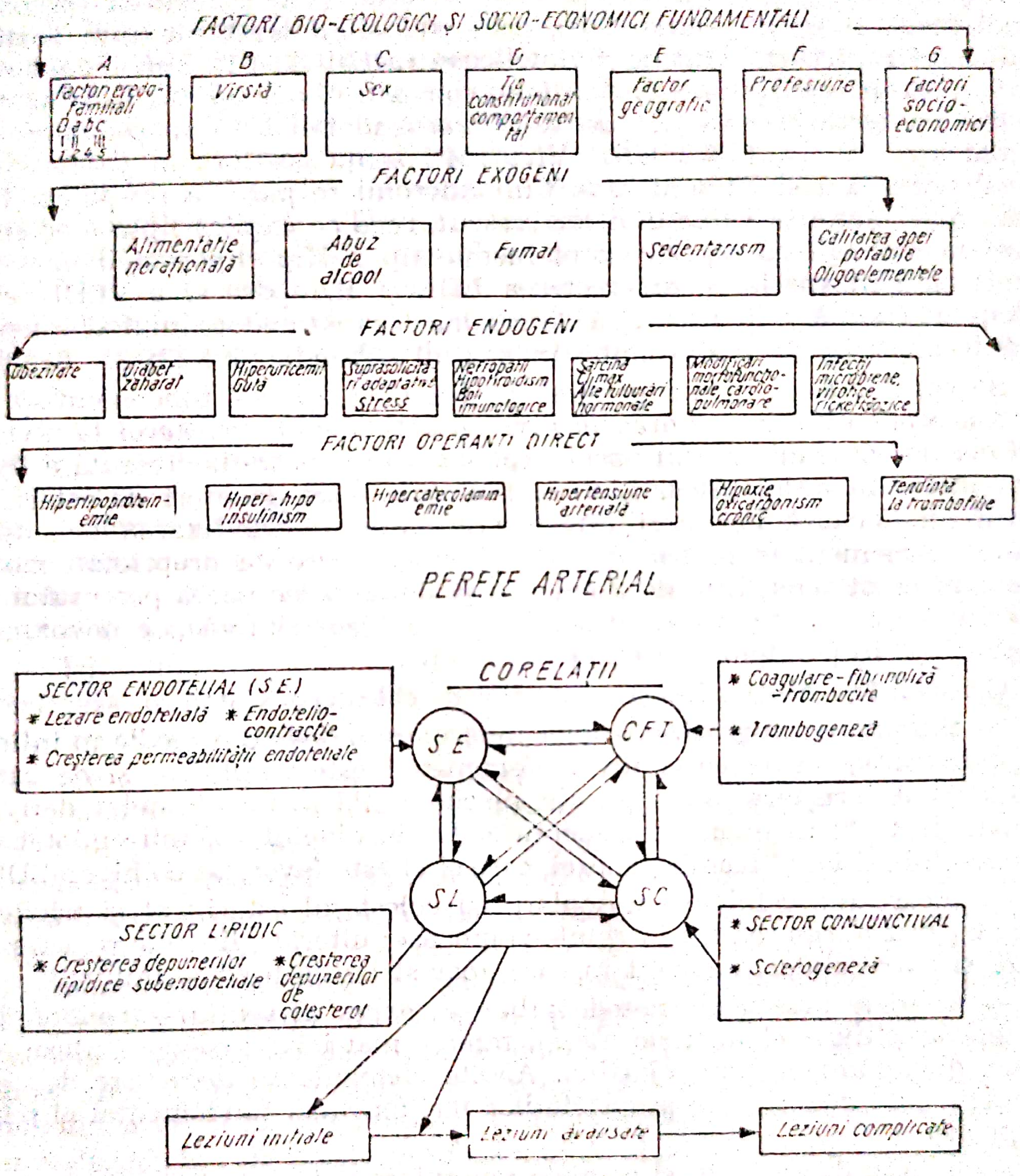

FACTORI BIO-ECOLOGICI ȘI SOCIO-ECONOMICI FUNDAMENTALI
A
Factori eredo-familiali
a b c
I II III
1 2 4 5
B
Vîrstă
C
Sex
D
Tip constituțional comportamental
E
Factor geografic
F
Profesiune
G
Factori socio-economici
FACTORI EXOGENI
Alimentație nerațională
Abuz de alcool
Fumat
Sedentarism
Calitatea apei potabile Oligoelementele
FACTORI ENDOGENI
Obezitate
Diabet zaharat
Hiperuricemii Gută
Suprasolicitări adaptative Stress
Nefropatii Hipotiroidism Boli imunologice
Sarcină Climax Alte tulburări hormonale
Modificări morfofuncționale cardio-pulmonare
Infecții microbiene, virotice, rickettsiozice
FACTORI OPERANȚI DIRECT
Hiperlipoproteinemie
Hiper-hipo insulinism
Hipercatecolaminemie
Hipertensiune arterială
Hipoxie oxicarbonism cronic
Tendință la trombofilie
PERETE ARTERIAL
SECTOR ENDOTELIAL (S.E.)
* Lezare endotelială
* Endotelio-contracție
* Creșterea permeabilității endoteliale
CORELAȚII
S E
C F T
S L
S C
* Coagulare-fibrinoliză-trombocite
* Trombogeneză
SECTOR LIPIDIC
* Creșterea depunerilor lipidice subendoteliale
* Creșterea depunerilor de colesterol
* SECTOR CONJUNCTIVAL
* Sclerogeneză
Leziuni inițiale
Leziuni avansate
Leziuni complicate

Fig. VI.15 — Factorii de risc aterogen și aterogeneza.

factori de risc și pentru hiperlipoproteinemii. Totodată, între factorii de risc aterogen există o complexă interacțiune (2). La nivelul peretelui arterial, s-au sistematizat sectoarele endotelial, lipidic, conjunctival și pentru sectorul coagulare-fibrinoliză-trombocite. Aceste sectoare suferă modificări sub influența factorilor de risc, după cum urmează (2):

— creşterea penetraţiei lipidelor şi lipoproteinelor: depunerea lor în spaţiul subendotelial; creşterea concentraţiei esterilor de colesterol;

— hipercoagulare, hiperagregare plachetară, hipofibrinoliză;

— stimularea sclerogenezei prin: a) migrare şi proliferarea în intimă a celulelor musculare netede; b) afectarea colagenului, elastinei şi glicozaminoglicanilor.

Lipoproteinele pătrund în peretele arterial prin pinocitoză (probabil mediată de receptori endoteliali), prin endoteliul lezat sau prin spaţiile intercelulare create în urma endoteliocontracţiei (2; 61). Fenomenul este corelat cu gradul leziunii endoteliale, concentraţia lipoproteinelor şi mărimea lor. Ierarhizarea transportului transendotelial de lipoproteine este următoarea: HDL>LDL>IDL>VLDL. Prezenţa acestora în peretele arterial uman a fost demonstrată. Chilomicronii se pare că nu pătrund la acest nivel datorită volumului lor crescut, ceea ce explică lipsa aterosclerozei la bolnavii cu hiperlipoproteinemie tip I. Hiperlipoproteinemia caracterizată în special prin creşterea LDL şi IDL, dar şi a VLDL, este intens aterogenă prin faptul că determină lezarea endoteliului şi intensifică transportul de lipoproteine în spaţiul subendotelial (2; 21; 61; 62).

Se consideră, la modul general, că leziunea lipidică fundamentală în ateroscleroză este *acumularea în exces a esterilor de colesterol* la nivelul intimei. Fenomenul este în parte explicat prin penetraţia crescută a lipoproteinelor la acest nivel. LDL şi IDL sînt mari donatori de esteri de colesterol. O cauză a creşterii esterilor de colesterol este fixarea lor amplificată pe elementele matriciale mezenchimale, care au proprietăţi modificate în acest sens. Este de asemenea posibilă exacerbarea procesului de esterificare a colesterolului cu acizii graşi a căror sinteză „de novo“ este crescută (2) în peretele arterial aterosclerotic.

Consecinţele hiper-LDL şi a esterilor de colesterol sînt:

— Stimularea migrării celulelor musculare netede din medie în intimă şi proliferarea lor la acest nivel. Fenomenul este amplificat şi de către „factorul de creştere“ secretat din plachete (P.D.G.F.: „Platelet derived growth factor“) în momentul aderenţei lor la nivelul leziunii endoteliale (momentul iniţial al trombogenezei, care şi el este favorizat de hiper-LDL).

— Încărcarea celulelor musculare cu colesterol esterificat şi trigliceride, cu transformarea lor în celule spumoase: ulterior, lipidele se acumulează şi extracelular, moment în care apar striaţiile lipidice intimale.

— Celulele musculare netede aflate în exces în spaţiul subendotelial secretă amplificat elementele mezenchimale matriciale: colagen, glicoproteine, glicozaminoglicani, elastină. Aceste elemente se deosebesc de cele normale prin modificarea proprietăţilor lor, fenomen fundamental al sclerogenezei.

— Relaţia dintre LDL şi celulele musculare netede trebuie corelată cu faptul că la nivelul lor s-a demonstrat existenţa receptorilor LDL. Astfel, în eventualitatea hipocolesterolemiei familiale heterozigote şi homozigote, lipsa sau reducerea receptorilor LDL provoacă acumularea colesterolului în celule prin mecanismele discutate în capitolul anterior. Aşa se explică aterogenitatea precoce şi intensă în special la homozigoţi (3; 4; 61). Legat de aceasta, s-a demonstrat că HDL intră în competiţie cu LDL, inhibînd captarea lor de către celulele musculare netede. Totodată, jucînd rolul de „acceptor“ pentru colesterolul intracelular, participă direct la efluxul acestuia din celule pentru a fi transportat la nivelul ficatului. Așa se explică rolul antiaterogen al HDL (2; 3; 19; 45; 61; 64). Ipoteza „antiaterogenității HDL“ constituie un subiect de mare atracție la ora actuală.

O altă ipoteză privind relația „lipide-aterogeneză“ se referă la modificările compoziției membranelor celulare parietoarteriale. Astfel, creșterea colesterolului membranar, în special, reduce starea fluidă a membranei, perturbînd atît permeabilitatea acesteia, cît și metabolismul intracelular. S-a demonstrat că o creștere a încorporării colesterolului membranar, concomitent cu scăderea nesaturabilității acizilor grași din compoziția lipidelor, produce condensarea și îngroșarea membranei celulare, reducerea permeabilității ionilor și a substanțelor neionice, inhibiția enzimelor membranare adenilciclaza și ATP-aza, care scad cAMP intracelular, stimulîndu-se proliferarea celulelor musculare netede. Creșterea încorporării colesterolului în membranele celulare este produsă în ultimă instanță de: esterificarea intracelulară a colesterolului, sinteza intracelulară a fosfolipidelor și creșterea gradului de saturabilitate a acizilor grași din fosfolipide (63).

Un alt aspect al relației lipide-aterogeneză este rolul acestora în modificarea funcționalității sistemului coagulare-fibrinoliză-trombocite (65). S-a demonstrat că hiperlipoproteinemia (în special tipurile II—IV) produce creșterea activității factorilor de coagulare, inhibează fibrinoliza și reduce acțiunea inhibitorilor naturali ai coagulării. Unele din acestea sînt secundare modificărilor trombocitare, care, la rîndul lor, sînt influențate de lipide în felul următor (65):

— Hiperlipoproteinemia stimulează hiperactivitatea plachetară, care favorizează trombogeneza prin creșterea sensibilității la factorii agreganți; crește activitatea coagulantă și scade durata de viață a plachetelor.

— Mecanismul intim al relației lipide-trombocite presupune intervenția prostaglandinelor. Acestea se sintetizează din fosfolipidele membranare plachetare prin acțiunea fosfolipazei A_2 și a ciclooxigenezei care produce, ca termeni intermediari, acidul arahidonic și endoperoxizii ciclici. Din ei se sintetizează tromboxanul A_2. La nivelul celulelor endoteliale arteriale, au loc aceleași secvențe, cu excepția ultimei, astfel încît din endoperoxizi sub acțiunea prostaciclinsintetazei se formează prostaciclina. Tromboxanul A_2 este un puternic stimulent al agregării plachetare, fiind și vasoconstrictor; favorizează deci trombogeneza. Antagonistul său este prostaciclina, care în mod normal nu permite nici adeziunea plachetelor de endoteliul arterial și nici inițierea trombogenezei. Aceasta se produce în eventualitatea în care crește tromboxanul A_2 și scade prostaciclina. Creșterea tromboxanului A_2 este favorizată de acizii grași saturați din alimentație, iar sinteza prostaciclinei este redusă de hiper-LDL. Creșterea sintezei prostaciclinei este stimulată de acizii linoleic și eicosapentoic, ceea ce explică efectul lor antiaterogen (se găsesc în cantitate mare în dieta eschimoșilor, unde frecvența aterosclerozei este redusă) (65). Introducerea recentă a prostaciclinei în practică aduce un progres în prevenirea și tratamentul sindromului trombotic.

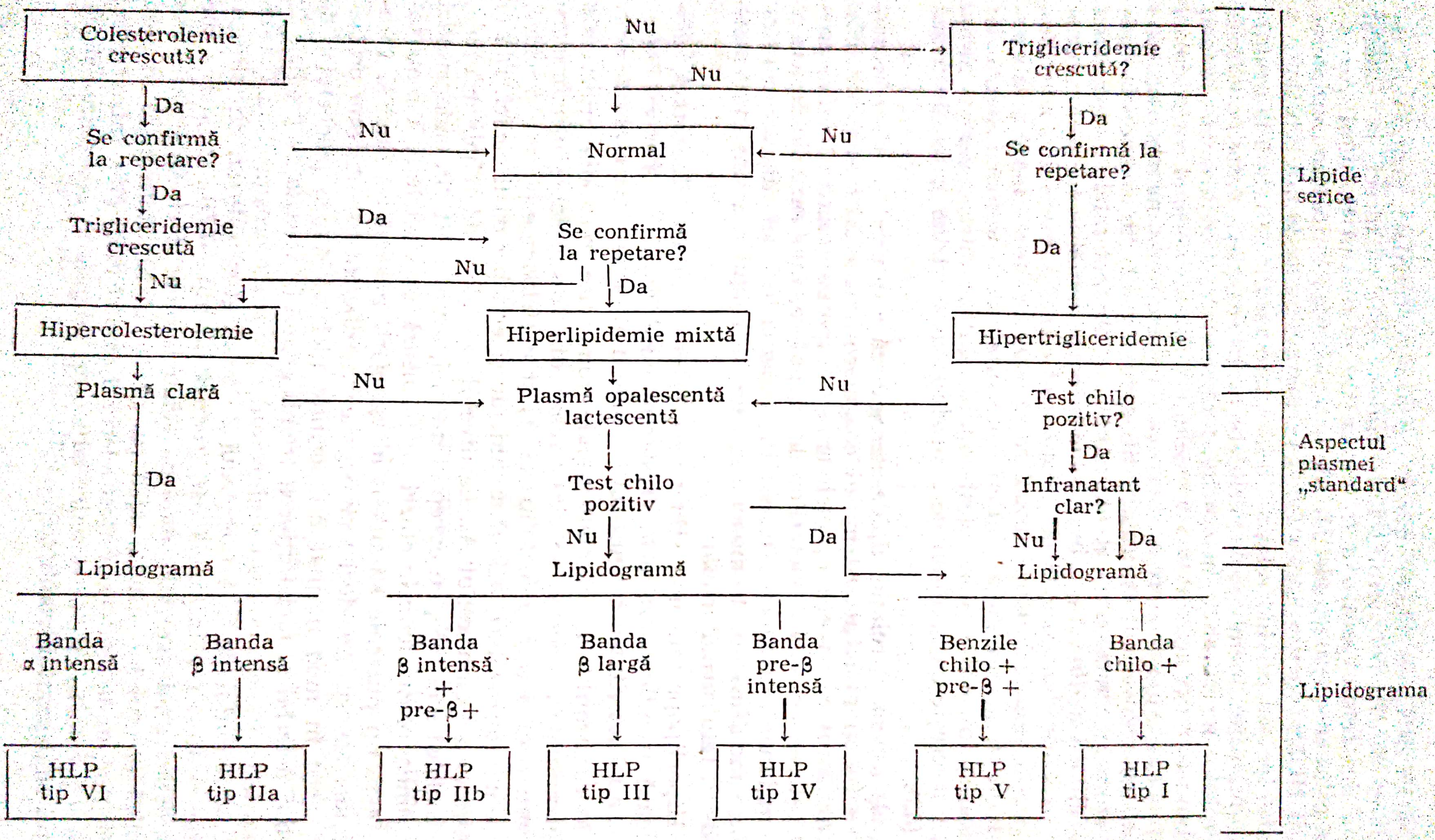

Colesterolemie crescută?
Nu
Trigliceridemie crescută?
Nu
Da
Se confirmă la repetare?
Nu
Normal
Nu
Da
Se confirmă la repetare?
Da
Trigliceridemie crescută
Da
Se confirmă la repetare?
Da
Lipide serice
Nu
Nu
Da
Hipercolesterolemie
Hiperlipidemie mixtă
Hipertrigliceridemie
Plasmă clară
Nu
Plasmă opalescentă lactescentă
Nu
Test chilo pozitiv?
Da
Aspectul plasmei „standard“
Da
Test chilo pozitiv
Infranatant clar?
Nu
Da
Nu
Da
Lipidogramă
Lipidogramă
Lipidogramă
Banda α intensă
Banda β intensă
Banda β intensă + pre-β +
Banda β largă
Banda pre-β intensă
Benzile chilo + pre-β +
Banda chilo +
Lipidograma
HLP tip VI
HLP tip IIa
HLP tip IIb
HLP tip III
HLP tip IV
HLP tip V
HLP tip I

Fig. VI.16 — Algoritmul fenotipizării lipoproteinelor plasmatice.

PROPEDEUTICA HIPERLIPOPROTEINEMIILOR

Propedeutica hiperlipoproteinemiilor prezintă o serie de particularităţi datorită faptului că aceste anomalii evoluează mult timp asimptomatic, sînt eterogene din punct de vedere etiologic şi se asociază cu multiple alte boli (asociaţii morbide şi complicaţii).

La orice bolnav cu hiperlipoproteinemie trebuie să se stabilească: a) tipul, b) forma etiologică, c) complicaţiile şi asociaţiile morbide. Realizarea acestor obiective este posibilă prin: examen clinic, explorări paraclinice, consult interdisciplinar, eventual efectuarea testelor dietetice, anchetă genetică (2) (fig. VI.16 şi VI.17).

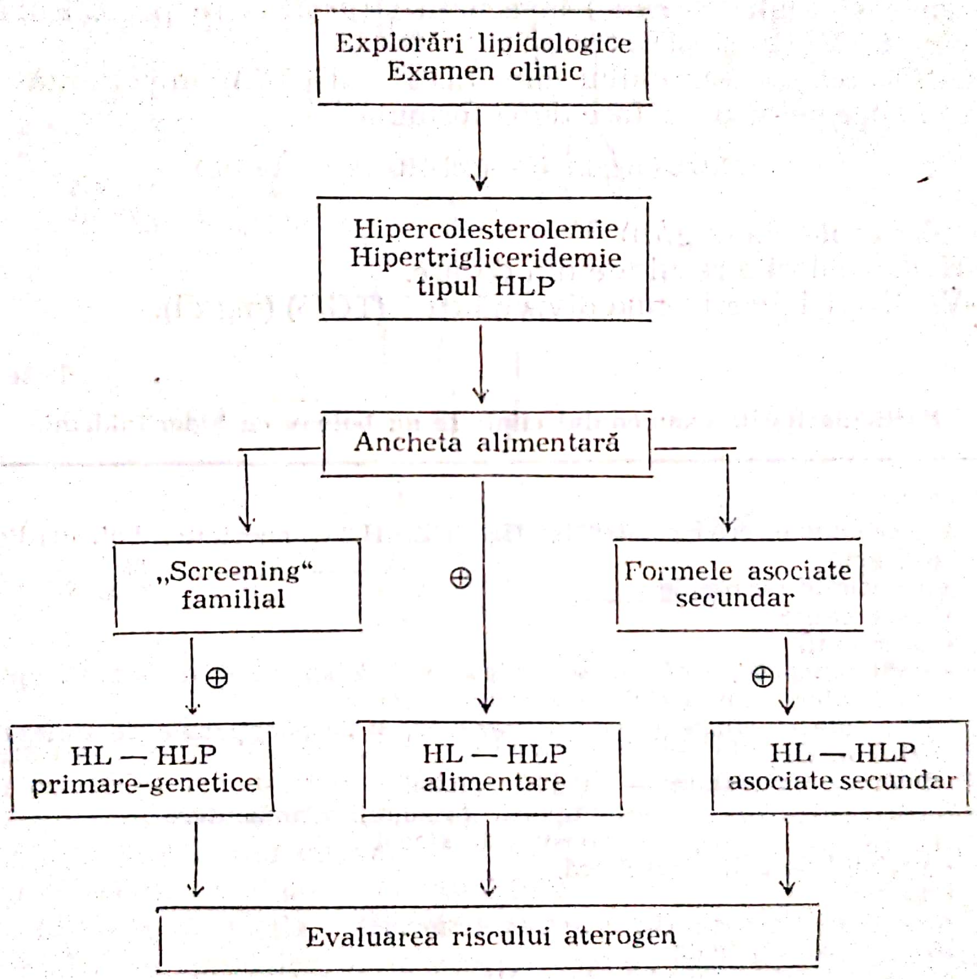

Explorări lipidologice
Examen clinic
Hipercolesterolemie
Hipertrigliceridemie
tipul HLP
Ancheta alimentară
„Screening“ familial
⊕
Formele asociate secundar
⊕
⊕
HL — HLP primare-genetice
HL — HLP alimentare
HL — HLP asociate secundar
Evaluarea riscului aterogen

Fig. VI.17 — Etapele explorării hiperlipoproteinemiilor.

Examenul clinic. Particularităţile examenului clinic la un bolnav cu hiperlipoproteinemie sînt redate în tabelul VI.7 şi figura VI.18. Insistăm asupra efectuării unei anamneze corecte care ne poate furniza date utile în stabilirea formei etiologice.

Explorările paraclinice sînt dominate de analiza lipidologică, căreia i se asociază investigarea metabolismului glucidic şi alte explorări prin care se poate preciza diagnosticul asociaţiilor morbide şi/sau a complicaţiilor (oftalmoscopia, electrocardiograma în repaus și efort, examenul radiologic al cordului, radiocirculograma cerebrală, debitul cardiac, oscilometria etc.). Analiza lipidologică cuprinde o baterie de teste, unele facile, accesibile oricărui laborator, altele laborioase, efectuarea lor fiind posibilă doar în laboratoare specializate (1; 2; 3).

Testele de bază indispensabile în diagnosticul lipidologic sînt: colesterolemia, trigliceridemia, aspectul plasmei după conservarea ei timp de 24 ore la +4°C. La acestea se adaugă lipidograma în gel de agaroză (calitativă și cantitativă). Printr-o metodă de precipitare cu fosfowolframat de sodiu se poate doza colesterolul din HDL (col-HDL). Cuantificarea celorlalte lipide din VLDL și LDL este posibilă prin utilizarea ecuațiilor și nomogramelor. Prin introducerea parametrilor lipidologici de bază (colesterolemie și trigliceridemie) în ecuații și grafice, se pot calcula parametrii cinetici VLDL și LDL (66; 67).

Cuantificarea colesterolului din LDL (col-LDL), importantă pentru tipizarea lipoproteinelor se face după formula:

$$\text{col-LDL (mg/dl)} = C - (\text{col-HDL} + \text{col-VLDL})$$

unde:

C=colesterolemia (mg/dl)
col-HDL=valorile rezultate din dozare.
col-VLDL=trigliceridemia divizată cu 5 (TG/5) (mg/dl).

Tabelul VI.7

Particularitățile examenului clinic la un bolnav cu hiperlipidemie

A. — *Anamneza*

1. antecedentele eredocolaterale: HL, DZ, HTA, obezitate, boli cardiovasculare, gută
2. antecedente personale
    - pancreatite
    - nefropatii
    - endocrinopatii
    - date referitoare la ciclul menstrual, climax
3. tratamente efectuate (cortizon, tiazidice, anticoncepționale de sinteză)
4. modul de viață
    - ancheta alimentară — calorism global
      — proporția principiilor alimentare
      — consum de alcool
    - regimul de activitate fizică
    - fumat
    - condiții *stressante* (familiale, profesionale)
5. istoricul bolii actuale
    - circumstanțe de evidențiere a HL
    - acuze subiective relevante a complicațiilor
    - tratamente efectuate
    - simptome generale: astenie fizică și psihică cu somnolență postprandială!

B. — *Examenul obiectiv*

- xantomatoză
- obezitate
- complicații cardiovasculare
- complicații hepatice
- complicații osteoarticulare
- complicații neuropsihice
- semne de endocrinopatie, nefropatie

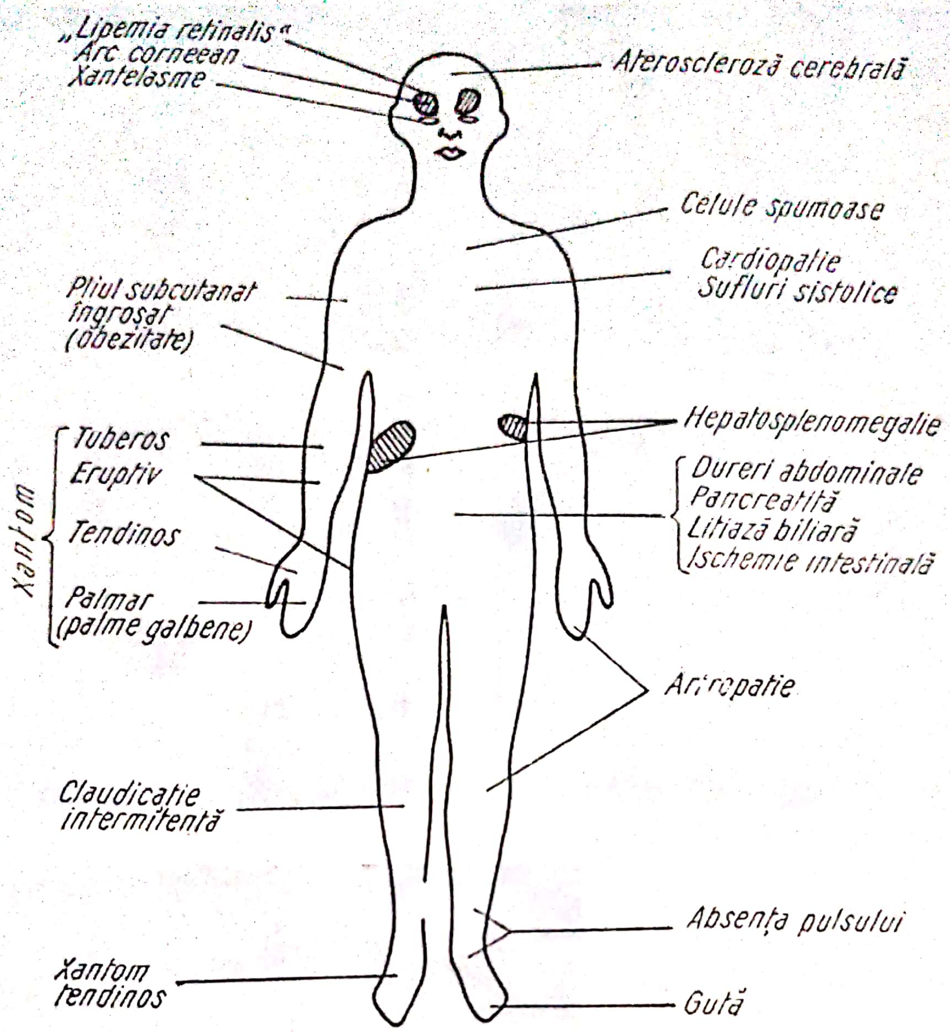

„Lipemia retinalis"
Arc corneean
Xantelasme
Ateroscleroză cerebrală
Celule spumoase
Cardiopatie
Sufluri sistolice
Pliul subcutanat îngroșat (obezitate)
Xantom
Tuberos
Eruptiv
Tendinos
Palmar (palme galbene)
Hepatosplenomegalie
Dureri abdominale
Pancreatită
Litiază biliară
Ischemie intestinală
Artropatie
Claudicație intermitentă
Absența pulsului
Xantom tendinos
Gută

Fig. VI.18 — A. Principalele simptome și semne în hiperlipoproteinemie.

Formula este modificată de noi după Friewald (cit. de 7), care propune pentru col-HDL valoarea fixă de 45 mg/dl. Considerăm că este mai corect să operăm cu valorile concrete rezultate din dozarea col-HDL prin metoda precipitării sau cu valorile medii ale grupului martor (în caz că dozarea col-HDL nu se poate efectua) (68).

Acestor metode facile, care ar trebui să fie accesibile tuturor laboratoarelor afiliate spitalelor, li se asociază unele mijloace de diagnostic de mare finețe, dar și extrem de laborioase. Este vorba de: a) ultracentrifugarea analitică; b) metodele imunochimice de cuantificare a apoproteinelor și receptorilor lor; c) focalizarea izoelectrică prin care se izolează izoapolipoproteinele E2, E3, E4 (necesare în diagnosticul hiperlipoproteinemiei de tip III); d) determinarea receptorilor LDL și a activității lor în culturile de fibroblaști umani (obținuți prin biopsie tegumentară) sau în leucocite proaspete; e) dozarea imunologică a lipoprotein-Lp-x.

În sfîrșit, trebuie explorat sistemul enzimatic implicat în catabolismul lipoproteinelor și transportul colesterolului: se va doza deci activitatea lipoproteinlipazei, lipazei hepatice și a LCAT. Lipoliza trigliceridelor adi-

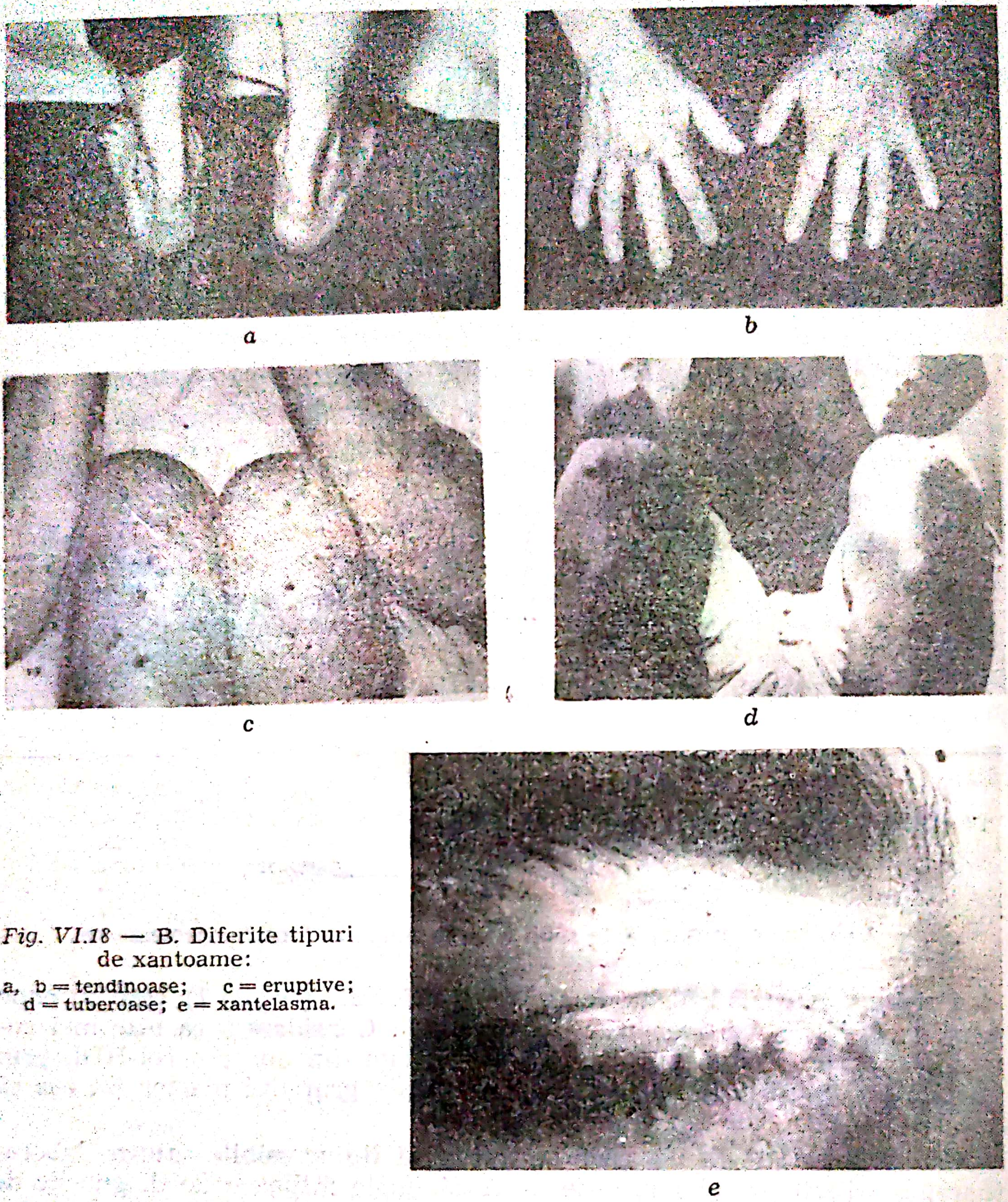


Fig. VI.18 — B. Diferite tipuri de xantoame:
a, b = tendinoase; c = eruptive; d = tuberoase; e = xantelasma.

pocitare se apreciază prin urmărirea dinamică a AGL-emiei în timpul testului toleranței la glucoză efectuat pe cale orală.

Consultul interdisciplinar este necesar pentru unele precizări legate de starea sistemului endocrin, stigmatele dermatologice, sistemul neuropsihic.

Ancheta genetică cuprinde investigarea lipidologică a rudelor de gradul I.

Testele dietetice se utilizează tot mai rar, deoarece necesită multe zile, sînt greu acceptate de bolnav. Se bazează pe instituirea periodică (5—

14 zile) a unor regimuri diferenţiate: hipercalorice, hiperlipidice, hiperglucidice, bogate în alcool. Se urmăreşte concomitent spectrul lipoproteinic, depistîndu-se hiperlipoproteinemiile induse de lipide, glucide, hipercalorism, alcool (2).

Tipizarea lipoproteinelor plasmatice, etapă obligatorie în diagnosticul unei hiperlipoproteinemii, cuprinde un grup de operaţii cu ajutorul cărora se determină tipul modificărilor lipoproteinice (spectrul lipoproteinic).

Operaţiile tipizării sînt următoarele (2):

a) Efectuarea analizelor lipidologice de bază: colesterolemie, trigliceridemie, observarea plasmei în condiţii standard, lipidograma în gel de agaroză (calitativă şi cantitativă). Pentru acurateţea rezultatelor este necesară standardizarea metodologiei şi a reactivilor.

b) Prin compararea cu un grup martor (tabelul VI.1) se va eticheta existenţa hiperlipidemiei: hipercolesterolemiei, hipertrigliceridemiei sau asocierea lor.

c) Hiperlipidemia va fi convertită în tipurile de hperlipoproteinemie conform următoarelor criterii:

— Hipercolesterolemie masivă+trigliceridemie normală+plasmă clară+bandă beta intensă pe lipidogramă=tipul IIa.

— Hipercolesterolemie moderată+hipertrigliceridemie masivă+plasmă difuz lactescentă sau opalescentă+bandă pre-beta intensă pe lipidogramă=tipul IV.

— Hipercolesterolemie moderată+hipergliceridemie masivă+plasmă cu inel sau guler chilomicronic (test chilomicronic pozitiv) şi infranatant lactescent sau opalescent+lipidogramă cu aspect caracteristic dat de prezenţa chilomicronilor şi a benzii pre-beta foarte intense=tipul V.

— Hipertrigliceridemie deosebit de accentuată (1 000—3 000 mg/dl sau chiar mai mult)+colesterolemie normală sau moderat crescută+plasmă cu guler chilomicronic dar infranatant clar+banda chilomicronilor evidenţiată pe lipidogramă=tipul I.

— Hipercolesterolemie+hipertrigliceridemie+plasmă difuz opalescentă+lipidogramă caracterizată prin intensificarea benzilor beta şi pre-beta=tip IIb. Uneori aspectul pretează la confuzie cu tipul IV. În acest caz, se va cuantifica colesterolul din LDL; dacă este crescut, sîntem în prezenţa tipului IIb; valorile normale indică tipul IV.

— Hipercolesterolemia+hipertrigliceridemia (valorile lipidelor prezentînd variaţii mari de la o săptămînă la alta)+plasma difuz opalescentă, lactescentă, uneori cu inel cremos (se confundă cu chilomicronii: test chilomicronic fals pozitiv)+banda beta foarte lată, ceea ce denotă prezenţa probabilă a IDL=tipul III (certitudinea este dată de ultracentrifugare sau lipidograma în gel de poliacrilamidă).

— Hipercolesterolemia moderată+plasma clară+banda alfa intensă=tip VI (hiper-HDL).

Precizări necesare în tipizarea lipoproteinelor. a) Recoltarea sîngelui se face fără a aplica garoul. Bolnavul trebuie să fie *à jeun* de 10—12 ore. În cazul depistărilor active *(screening),* subiectul va fi explorat fără a-şi modifica regimul de activitate fizică, tipul alimentaţiei, medicamentele. Pentru confirmarea diagnosticului, se vor respecta următoarele reguli: în ultima lună, subiectul să nu aibă o variaţie ponderală mai mare de 3 kg; cu trei zile înainte de explorare va suspenda consumul de alcool şi va consuma alimentaţie raţională; cu 13 ore înainte de explorare suspendă alimentaţia, fumatul şi orice fel de medicaţie (inclusiv insulina la diabetici).

b) Investigaţiile lipidologice primare (analizele de bază) trebuie efectuate cu rigurozitate, deoarece o eventuală eroare poate fi sursa altor erori în etapele ulterioare.

c) Evidenţierea hiperlipoproteinemiei la o primă examinare înseamnă doar o suspiciune; confirmarea este furnizată de a doua examinare, efectuată după 5—20 zile.

d) Dozarea lipidelor totale nu este necesară pentru tipizarea lipoproteinelor. Ea foloseşte doar pentru cuantificarea benzilor lipoproteice pe lipidogramă.

TABLOUL CLINIC ŞI BIOCHIMIC. DIAGNOSTICUL HIPERPROTEINEMIILOR

HIPERLIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ TIP I

Hiperlipoproteinemia familială tip I este o boală foarte rară, cauzată de o anomalie monogenică transmisă autozomal recesiv. Se mai numeşte: hiperchilomicronemie familială, hiperlipemie exogenă lipidic indusă, sindrom Bürger—Grütz. În cadrul ei s-au izolat trei forme: deficitul de lipoproteinlipază, deficitul de apoproteină C_{II}, deficitul combinat de lipoproteinlipază şi apo C_{II}, care nu pot fi diferenţiate clinic, ci numai prin demonstrarea anomaliilor menţionate (Cap. „Patogenia") (1; 3—9; 56; 69).

Tabloul clinic. Formele homozigote ale deficitului familial de lipoproteinlipază pot fi depistate biochimic imediat după naştere prin aspectul plasmei şi spectrul lipoproteinic. În cîţiva ani, se conturează tabloul clinic caracteristic: dureri abdominale şi apoi crize de pancreatită acută, cu amilazemie normală, xantoame eruptive, *lipemia retinalis,* hepatosplenomegalie, dispnee şi demenţă (11). Durerile abdominale pun dificile probleme de diagnostic diferenţial, inclusiv cu abdomenul acut chirurgical. Crizele de pancreatită sînt induse de alimentaţia lipidică şi apar în cazul creşterii marcate atît a chilomicronilor, cît şi a VLDL. Este posibil ca acizii graşi liberi rezultaţi în exces din hidroliza trigliceridelor sub acţiunea lipazei pancreatice la nivelul capilarelor pancreatice să producă microtromboze, leziuni capilare etc. (3). Pancreatita acută este cea mai gravă complicaţie a acestei forme de hiperlipoproteinemie.

Formele heterozigote ale deficitului familial de lipoproteinlipază sînt asimptomatice.

Deficitul familial de apoproteină C_{II}, izolat sau combinat cu deficitul de lipoproteinlipază, nu prezintă particularităţi clinice (56; 69).

Sindromul biochimic chilomicronemic al *homozigoţilor* cu hiperlipoproteinemie tip I (oricare din cele trei forme etiologice) se caracterizează prin parametrii descrişi la capitolul „tipizarea lipoproteinelor". Hipertrigliceridemia atinge valori mari (3 000 mg/dl), dar care scad pînă la normalizare după instituirea unei diete cu conţinut lipidic de cca 20 g/zi. Determinarea activităţii lipoproteinlipazei şi a apoproteinei C_{II} permite etichetarea formelor etiologice (3; 56; 69).

Heterozigoții au aspectul lipidic și lipoproteinic normal sau prezintă o moderată hipertrigliceridemie (9). În cazul deficitului de apoproteină C_{II}, concentrația acesteia este jumătate din cea obținută la normali (56).

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza datelor biochimice: chilomicronemia bazală evidențiată prin aspectul plasmei, hipertrigliceridemie importantă, la care se adaugă datele clinice: crizele de pancreatită ce survin de regulă la un copil cu xantoame eruptive în prezența unei diete normale. Dozarea activității lipoproteinlipazei și apoproteinei C_{II} oferă *marker*-ul diagnostic. Se vor exclude fenocopiile (acidoza diabetică, hipotiroidismul, disglobulinemia, diabetul zaharat insulinodependent decompensat dar fără cetoacidoză) (3—9).

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIALĂ

Este o formă a hiperlipoproteinemiei familiale tip IIa, caracterizată prin creșterea LDL plasmatice datorită deficitului în receptorii LDL, cu anomalie monogenică transmisă autozomal dominant și ateroscleroză precoce și severă (3—6).

Tabloul clinic. În primul an de viață al *homozigoților*, apar semnele depunerilor de colesterol sub formă de: xantoame tendinoase (tendonul ahilean și la extensorii membrului superior, urmate de xantoame tuberoase (cot), xantoame subperiostale (genunchi) și xantelasme. Arcul corneean apare înaintea vîrstei de 10 ani. Manifestările clinice ale aterosclerozei coronariene (moartea subită, infarctul miocardic, angina pectorală) se constată între 5—20 ani. Pot fi prezente sufluri cardiace revelatoare ale unei stenoze aortice și semne de insuficiență cardiacă. Uneori, apar atacuri recurente de poliartrită și tenosinovită, în special în vecinătatea xantoamelor (3—6).

Heterozigoții prezintă o simptomatologie asemănătoare, dar de intensitate mai redusă și cu debut la o vîrstă mai înaintată; xantoamele în jurul vîrstei de 20 de ani, arcul corneean în jurul vîrstei de 31 ani, cardiopatia ischemică în jur de 40 de ani la bărbați și 55 ani la femei (3).

Sindromul biochimic. Colesterolemia este la homozigoți de circa 6 ori mai mare ca la normali (>650 mg/dl), iar la heterozigoți de trei ori mai mare (270—600 mg/dl). Fenomenul este datorit creșterii concentrației plasmatice a LDL: cca 241 mg/dl la heterozigoții și 625 mg/dl la homozigoții de vîrstă sub 24 ani (3), față de 110 mg/dl la normali.

În culturile de fibroblaști tegumentari sau de limfocite proaspete se determină numărul și funcția receptorilor LDL, prin care se diferențiază și variantele patogenetice. Din punct de vedere clinic, între acestea nu există nici o diferență (3; 6—9).

Diagnosticul homozigoților este ușor. Xantomatoza și patologia cardiovasculară precoce, în prezența tabloului clinic descris, nu ridică probleme de diagnostic diferențial decît cu o boală foarte rară: hipercolesterolemia familială pseudohomozigotă, în care nu există nici modificări lipidice la heterozigoți și nici ateroscleroză precoce, iar hipercolesterolemia este sensibilă la dieta hipocolesterolemiantă, fără influență la homozigoții hipercolesterolemiei familiale. Receptorii LDL sînt normali în forma pseudohomozigotă și anormali la homozigoți.

Probleme dificile ridică *heterozigoții*. În cazul heterozigoților „obligatorii“ (părinții homozigoților), diagnosticul este simplu. Etichetarea genotipului heterozigot în lipsa homozigoților cunoscuți este anevoioasă. În aceste cazuri, ne găsim de regulă în fața unor subiecți cu hipercolesterolemie între 300—600 mg/dl însoțită de creșterea col-LDL. Diagnosticul se poate face pe baza examenului clinic și biochimic al rudelor de gradul I conform următoarelor criterii (3; 4):

— Prezența la rudele de gradul I de hipercolesterolemie $\geqslant 50\%$ și xantomatoză $\geqslant 75\%$ indică prezența hipercolesterolemiei familiale monogenice, iar probantul este unul din heterozigoți (hipercolesterolemia este în acest caz, de regulă, între 400—600 mg/dl).

— În eventualitatea în care la rudele de gradul I apare hipercolesterolemia cu o frecvență $\leqslant 10\%$ și xantomatoza lipsește, probantul este etichetat ca hipercolesterolemie poligenică.

— Prezența la rudele de gradul I a unei hiperlipoproteinemii tip IIa, IIb, IV (și mai rar V) cu o frecvență de $\geqslant 50\%$ și a xantomatozei $\geqslant 75\%$, indică încadrarea probantului în grupul hiperlipoproteinemiei familiale de tipul lipoproteinic respectiv. Probantul poate fi tipul IIa, IIb, IV și foarte rar V.

— Hipercolesterolemia apare rareori la copii cu hipercolesterolemie poligenică sau hiperlipoproteinemie familială cu tipuri lipoproteinice multiple, spre deosebire de heterozigoții din hipercolesterolemia familială, unde creșterea colesterolului este prezentă chiar la copii.

S-a constatat că 5% din populația generală selecționată prezintă o hipercolesterolemie care ridică astfel de probleme diagnostice. Dacă se evaluează 20 de subiecți cu această anomalie se constată că 1 (5%) este heterozigot al hipercolesterolemiei poligenice familiale, 2 (10%) sînt etichetați ca hiperlipoproteinemie familială cu tipuri lipoproteinice multiple și 17 (85%) sînt cazuri de hipercolesterolemie poligenică. Genotipul homozigot al hipercolesterolemiei familiale este diagnosticat într-un singur caz dintr-un milion de subiecți (3; 4).

În lipsa investigației familiale, etichetarea genotipului heterozigot al hipercolesterolemiei familiale este imposibilă. Dacă este vorba de un copil, lipsa xantomatozei face de asemenea diagnosticul imposibil (3).

Probleme mai simple se pun în cazul diagnosticului diferențial cu „hipercolesterolemia — hiper-LDL“ ce însoțește hipotiroidismul, sindromul nefrotic, hepatomul, sindromul Cushing, porfiria acută intermitentă, disglobulinemia, ciroza biliară primitivă (3).

Diagnosticul neonatal al heterozigoților prin dozarea col-LDL în sîngele ombilical este posibil, dar cu probabilitate. Certitudinea o avem numai la vîrsta de un an, deoarece la naștere multiplii factori pot crește col-LDL, care ulterior revine la normal (3).

Este posibil și diagnosticul prenatal al homozigoților deoarece în culturile de celule din lichidul amniotic s-au demonstrat receptorii LDL (3).

HIPERLIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ TIP III

Tabloul clinic. Boala este monogenică și relativ rară. Semnele și simptomele bolii la homozigoți apar în perioada adultă, cu deosebire în menopauză la femeie. Sugestive sînt xantoamele palmare, care dau aspectul caracteristic de „palme galbene“ și xantoamele tuboeruptive. Manifestările clinice ale aterosclerozei precoce sînt prezente, alături de obezitate (3; 6—9). Heterozigoții sînt asimptomatici.

Sindromul biochimic. Analiza lipidologică pune în evidență la homozigoți hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie, care variază în limite largi de la o examinare la alta și în special la dieta hiperglucidică sau hipoglucidică (3). Tipizarea lipoproteinelor furnizează doar date probabile prin evidențierea unei benzi beta largi, corespunzătoare la beta-VLDL (v. Cap. „Patogenie“). Acestea apar mai bine cu ajutorul ultracentrifugării preparative (3; 6—9). Certitudinea diagnosticului este dată de detectarea prin focalizare izoelectrică a deficitului în apoproteină E2 (complet sau parțial) și creșterea concentrației plasmatice de apoproteină E (la normali 0,107 g/l; în hiperlipoproteinemia familială tip III 0,439 g/l).

Au mai fost descrise, cu o frecvență variabilă, hiperuricemie, scăderea toleranței la glucoză și modificarea probelor funcționale tiroidiene în sensul unui hipotiroidism.

Diagnosticul se bazează pe evidențierea fie a deficitului de apoproteină E2 cu ajutorul focalizării izoelectrice, fie a VLDL izolate prin electroforeza lipoproteinelor în gel de poliacrilamidă, fie a VLDL+LDL separate prin precipitare cu heparină în prezența ionilor de magneziu (3). Prin metode imunochimice, se cuantifică concentrația plasmatică a apoproteinei E. Se pot utiliza și celelalte metode amintite. Lipidograma în gel de agaroză furnizează aspectul de „beta largă“, care este doar sugestiv pentru această formă de hiperlipoproteinemie mai ales în prezența tabloului clinic descris, a variabilității concentrației colesterolemiei și trigliceridemiei și a sensibilității lor la manipulările dietetice. Xantomatoza se ameliorează în urma dietei (3).

Investigarea membrilor familiilor cu hiperlipoproteinemie tip III relevă faptul că hiperlipidemia este prezentă atît la homo-, cît și la heterozigoți (3). Totodată, așa cum s-a precizat la Cap. „Patogenie“, deficitul de apoproteină E2 nu se însoțește întotdeauna de hiperlipidemie. Este necesar deci să se investigheze factorii care favorizează eventual apariția acesteia: hipotiroidismul, diabetul zaharat, alimentația hipercalorică și hiperglucidică (3).

HIPERTRIGLICERIDEMIA ENDOGENĂ FAMILIALĂ

Tabloul clinic. Hipertrigliceridemia endogenă familială este o boală monogenică frecventă, care se manifestă doar în jurul vîrstei de 30 ani. Principalele manifestări clinice la *homozigoți* sînt: xantoame eruptive (fese și antebrațe), care apar inconstant și doar la valori mari ale trigliceridemiei, crize de pancreatită acută, iar dacă hiperlipoproteinemia este de tip V, obezitate. Adesea, bolnavii folosesc o alimentație hipercalorică și/sau hiperglucidică. Mai tîrziu, apare hipertensiunea arterială, manifestările clinice ale aterosclerozei și eventual ale diabetului zaharat (1; 3; 6—9). Litiaza biliară este frecventă.

În eventualitatea prezenței tipului V, se vor căuta circumstanțele asociate care îl produc: hipotiroidismul, diabetul zaharat decompensat, terapia estrogenică (anticoncepționalele orale), alcoolul, corticoterapia (11).

Heterozigoţii sînt asimptomatici.

Sindromul biochimic. Atît la homo-, cît şi la heterozigoţi, se evidenţiază hiperlipoproteinemie tip IV şi uneori V. Hipertrigliceridemia la homozigoţi este uneori mai marcată. În hipertrigliceridemii au fost semnalate anomalii multiple în metabolismul lipoproteinelor (mai ales LDL), în special la bolnavii cu cardiopatie coronariană precoce. La aceştia, producţia crescută de VLDL contribuie frecvent la sporirea nivelului trigliceridelor. Totodată, fracţiunea VLDL este eterogenă şi conţine particule neobişnuit de mici. Asociat, se depistează hiperuricemie, diabet zaharat tip II, hiperinsulinism.

În cazul în care se evidenţiază tipul V, restricţia calorică şi/sau lipidică alimentară duce la dispariţia chilomicronemiei fără a se ameliora hiper-VLDL, tipul V transformîndu-se în tip IV.

Diagnosticul se face pe baza existenţei tipului IV de hiperlipoproteinemie cu sau fără simptomatologie clinică şi a prezenţei aceleiaşi anomalii la rudele de gradul I cu o frecvenţă ⩾33%. Diferenţierea homozigoţilor de heterozigoţi nu este posibilă. Frecvenţa heterozigoţilor în populaţia generală este de 1% (3). Prezenţa hipertrigliceridemiei pînă la vîrsta de 20 ani este apreciată a fi doar la 10—20% din heterozigoţi.

Diagnosticul diferenţial se face cu: hipertrigliceridemia sporadică (poligenică), hiperlipidemia familială cu tipuri lipoproteinice multiple, hiperlipoproteinemia familială tip V şi cu fenocopiile (diabetul zaharat decompensat, glicogenozele, lipodistrofiile, disglobulinemiile, insuficienţa renală cronică, hipopituitarismul, sindromul nefrotic).

HIPERLIPIDEMIA FAMILIALĂ CU TIPURI LIPOPROTEINICE MULTIPLE (HIPERLIPIDEMIA COMBINATĂ FAMILIALĂ)

În cadrul hiperlipoproteinemiilor primare familiale, această formă este cea mai recent demonstrată. Particularitatea ei constă în prezenţa la membrii aceleiaşi familii a hiper-VLDL, hiper-LDL sau combinaţiilor (hiper-VLDL+hiper-LDL). În acest din urmă caz, se realizează tipul lipoproteinic IIb, pentru care se propune termenul de hiperlipidemie combinată familială. Întregul grup se defineşte ca hiperlipidemie familială cu tipuri lipoproteinice multiple (3).

Tabloul clinic şi biochimic. Expresia biochimică a bolii apare rareori pînă la pubertate. După această perioadă, dar mai frecvent în jurul vîrstei de 25—30 ani, se descoperă tipul lipoproteinic IIb, IIa, sau IV. Acesta din urmă se însoţeşte de obezitate, hiperuricemie, scăderea toleranţei la glucoză. Întregul grup se caracterizează prin manifestările clinice timpurii de ateroscleroză (3; 4; 5; 9). Ca o particularitate, menţionăm schimbarea în timp a tipului lipoproteinic IV în timp IIb, a acestuia în a IIa şi invers (3).

Xantomatoza nu este caracteristică, deşi prezenţa ei nu este exclusă.

Diagnostic. Unica modalitate de etichetare a acestei boli comune este evidenţierea tipurilor lipoproteinice multiple la membrii familiei (3—5; 9).

Diagnosticul diferențial se face cu heterozigoții hipercolesterolemiei familiale, cu hipercolesterolemia poligenică și cu fenocopiile (sindromul nefrotic, hipotiroidismul, disglobulinemiile, sindromul Cushing, corticoterapia și hiperlipidemia de *stress*).

HIPERLIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ TIP V

Hiperlipoproteinemia tip V este întîlnită în trei eventualități:

a) Ca o variantă a hipertrigliceridemiei endogene familiale, eventualitate în care pe fondul unei hiperlipoproteinemii tip IV se adaugă circumstanțele descrise, ce transformă tipul IV în tip V.

b) În cazul fenocopiilor.

c) Ca formă independentă, în care se exclud condițiile expuse anterior, prezentă la membrii familiei (boală monogenică transmisă autozomal dominant).

Tabloul clinic și biochimic; diagnostic. Expresia clinică și biochimică a acestei boli rare devine aparentă în decada a treia sau a patra de viață. Este prezent tabloul „sindromului chilomicronemic", asociat cu o neuropatie senzitivă și obezitate (9).

Tipizarea lipoproteinelor relevă prezența tipului V, dar și a tipului IV la jumătate din rudele de gradul I. În mod excepțional, s-a evidențiat tipul V la membrii familiilor cu hiperlipidemie familială cu tipuri lipoproteinice multiple (4; 9).

Diagnosticul diferențial se face cu fenocopiile, cu hipertrigliceridemia endogenă familială și cu hiperlipoproteinemia familială tip I. Determinarea activității lipoproteinlipazei ajută la diagnostic, deoarece ea este normală în toate cazurile de tip V (4; 9).

HIPERLIPOPROTEINEMIILE POLIGENICE

Se consideră că hipertrigliceridemia sporadică (poligenică) și hipercolesterolemia poligenică au o frecvență mai mare în rîndul populației generale decît formele monogenice (17).

Hipertrigliceridemia sporadică (poligenică) reprezintă un grup heterogen, controversat și încă neelucidat în întregime. Criteriul de etichetare a acestei forme este absența hipertrigliceridemiei la rudele de gradul I sau prezența ei cu o frecvență $<33\%$ (4). În lipsa investigației familiale, diagnosticul este incert. Trebuie excluse în acest caz fenocopiile. Probabil că o parte din bolnavii etichetați la un moment dat ca hipertrigliceridemie poligenică vor fi încadrați într-una din formele monogenice (aceasta în funcție de extinderea explorărilor familiale) (3).

Hipercolesterolemia poligenică este diagnosticată în funcție de următoarele criterii:

— absența xantomatozei;

— absența hipercolesterolemiei la rudele de gradul I sau prezența ei cu o frecvență $<10\%$.

Diagnosticul diferențial se face cu: heterozigoții hipercolesterolemiei funcționale, cu hiperlipidemia familială cu tipuri lipoproteinice multiple și cu fenocopiile. Se va lua în considerare și posibilitatea existenței hipercolesterolemiei exogene (3).

HIPERLIPOPROTEINEMIILE, DIABETUL ZAHARAT ȘI OBEZITATEA

Asociația acestor boli este frecventă (1; 22; 52). Exceptînd cazurile de hiperlipoproteinemie tip I, III sau V care apar în diabetul zaharat insulinodependent decompensat cu sau fără cetoacidoză, considerăm că restul hiperlipoproteinemiilor asociate diabetului zaharat și obezității sînt forme primare (1). Cele mai frecvente situații întîlnite sînt:

— hiperlipoproteinemia tip IV sau IIb+obezitate+diabet zaharat non-insulinodependent (sau scăderea toleranței la glucoză). La polul opus se situează hiperlipoproteinemia tip IIa, care se asociază foarte rar cu diabetul zaharat și obezitatea. Este posibilă și asociația mai rară a hiperlipoproteinemiei tip IV și IIb cu diabetul zaharat insulinodependent. Dacă acesta este compensat, hiperlipoproteinemia va fi etichetată ca formă primară. Prezența obezității în acest caz este foarte rară și trădează greșeli terapeutice alimentare sau în administrarea insulinei (hiper- sau hipoinsulinism). Uneori, decompensarea diabetului zaharat facilitează expresia unei hiperlipoproteinemii familiale pînă atunci latente.

Recent s-a propus ca în cazul asociației: hipertrigliceride+diabet zaharat non-insulinodependent+hiperinsulinism la un subiect normoponderal, tabloul să fie etichetat ca „obezitate metabolică“ (52). Pentru subiecții normoponderali, hiperfagici cu hiperinsulinism și hipertrigliceridemie, cu sau fără scăderea toleranței la glucoză, am propus termenul de pre-obezitate (70).

În concluzie: orice hiperlipoproteinemie este considerată secundară în eventualitatea în care apare în cadrul decompensării unui diabet zaharat (cu sau fără cetoacidoză) și dacă este reversibilă după echilibrarea acestuia. În toate celelalte situații, hiperlipoproteinemia este primară. Nu există hiperlipoproteinemii secundare obezității.

Tabloul clinic biochimic al acestor hiperlipoproteinemii este necaracteristic (1). Este posibilă apariția cu o frecvență variabilă a xantoamelor, în special cele eruptive, a xantelasmelor și a inelului corneean (1). Asociația acestor trei factori de risc vascular determină creșterea frecvenței manifestărilor clinice ale aterosclerozei, cu frecvența reducerii concentrației HDL.

ALTE FORME DE HIPERLIPOPROTEINEMII

În tabelul VI.6 sînt redate tipurile de hiperlipoproteinemii care apar în circumstanțe etiologice cunoscute. Frecvența lor nu este cunoscută cu exactitate. O parte din ele au fost încadrate în grupul hiperlipoproteinemiilor asociate, în timp ce alți autori le etichetează ca fiind secundare (3—6; 8; 9; 11; 12; 15—19). O discuție pe această temă nu este lipsită de importanță teoretică (1). Pentru practician, este util să investigheze existența acestor „cauze“ la orice bolnav cu hiperlipoproteinemie.

Uneori circumstanțele etiologice facilitează expresia biochimică și mai rar clinică — a unei hiperlipoproteinemii primare latente, necunoscută pînă atunci. Exemplul cel mai elocvent îl oferă tipurile III și V, care sînt „declanșate“ de anticoncepționale, hipotiroidism, alcool, corticoterapie.

Rareori apare xantomatoza. În cazurile în care hiperlipoproteinemia este de lungă durată, ea acționează ca factor de risc vascular (nefropatii, hipotiroidism, *stress*).

HIPER-ALFA-LIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ

Este o boală monogenică, cu o anomalie necunoscută, transmisă autozomal dominant (3; 71).

Subiecții la care s-a depistat anomalia se pare că sînt protejați antiaterosclerotic, fiind totodată longevivi. Nu prezintă nici o manifestare clinică.

Diagnosticul se stabilește prin cuantificarea col-HDL în plasma adultului (1; 3) sau în sîngele din cordonul ombilical al nou-născutului (71). Creșterea col-HDL se însoțește de hipercolesterolemie moderată. Toate celelalte fracții lipoproteinice, cît și trigliceridemia sînt normale. Compoziția, structura și comportamentul imunologic al HDL sînt normale.

Frecvența hiper-alfa-lipoproteinemiei familiale nu a fost estimată pînă în prezent. Se apreciază că în populația generală americană creșterea col-HDL peste 100 mg/dl se întîlnește la 1% din bărbați și 6% din femei (17; 66). Această limită superioară este mai mare decît cea propusă de noi pentru țara noastră. Datele prezentate cuprind totodată formele familiale și cele non-familiale ce apar după ingestie moderată de alcool, după administrare de estrogeni, la cei ce practică exerciții fizice riguroase sau la cei expuși la pesticide hidroclorinate (3; 71; 24).

EPIDEMIOLOGIE. HIPERLIPOPROTEINEMIA CA FACTOR DE RISC VASCULAR

VARIAȚIA LIPIDELOR ȘI LIPOPROTEINELOR PLASMATICE ÎN POPULAȚIA GENERALĂ. „NORMALUL“ ÎN LIPIDOLOGIE

În studiul hiperlipoproteinemiilor, metoda epidemiologică a fost și este un instrument de lucru eficient deoarece: a) aduce precizări asupra variației lipidelor și lipoproteinelor plasmatice în populația generală și contribuie la determinarea valorilor lor „normale“; b) analizează factorii de risc hiperlipidemianți-hiperlipoproteinemizanți; c) determină frecvența hiperlipoproteinemiilor și relația acestora cu ateroscleroza (1). Investigarea concentrației lipidelor și lipoproteinelor plasmatice în populația generală s-a făcut, practic, pe toată suprafața pămîntului, la grupuri populaționale variate ca parametrii biologici bioecologici.

Variația colesterolului și trigliceridelor. Colesterolemia prezintă o scală de variație impresionantă între grupurile studiate: de la 130 mg/dl în Kenya la 330 mg/dl în S.U.A. (1) (bărbați cu vîrste de 50—59 ani). Fenomenul este explicat prin diferențele ecologice, dar și genetice.

În cadrul acelorași grupuri, se constată creșterea colesterolemiei corelativ cu vîrsta pînă în decada a 7-a de viață; o scădere moderată este remarcată în perioada adolescenței la ambele sexe. Bărbații cu vîrste între

20—25 ani au colesterolul plasmatic mai mare decît femeile de aceeași vîrstă (1; 72).

Trigliceridemia variază între 54 mg/dl la eschimoși (bărbați cu vîrste între 50—59 ani) și 190 mg/dl în S.U.A. (1). În cadrul acelorași grupuri, variația este asemănătoare cu a colesterolemiei. Bărbații între vîrste 20—70 ani au valori mai mari decît femeile de aceeași vîrstă (72).

Factorii care cresc parametrii lipidici sînt: alimentația hipercalorică, hiperlipidică (cu lipide saturate), hiperglucidică, sedentarismul, fumatul, utilizarea anticoncepționalelor (la femei pînă la 45 ani), alcoolul, unele medicamente (anabolizante, beta-blocante, cortizon), urbanizarea (1; 72).

Factori care scad colesterolemia și trigliceridemia sînt: regimurile vegetariene, regimul crescut de activitate fizică, mediul rural (1; 72).

Variația lipoproteinelor plasmatice. Creșterea col-LDL, col-VLDL și col-HDL corelativ cu vîrsta este descrisă atît la femei ca și la bărbați. La bărbații de vîrste 20—55 ani, col-LDL este mai mare decît la femeile de aceeași vîrstă. Col-VLDL nu variază în funcție de sex. Col-HDL este mai mare la femei comparativ cu bărbații de aceeași vîrstă (1; 72).

Factorii care influențează col-LDL și col-VLDL sînt identici cu cei descriși în cazul lipidelor (1; 72). Concentrația col-HDL este influențată de factorii analizați în Cap. „Patologie biochimică".

Valorile „normale" în lipidologia clinică. Prin selectarea subiecților „aparent normali" din punct de vedere clinic și genetic, în cadrul grupărilor investigate epidemiologic s-au calculat statistic valorile „normale" ale lipidelor și lipoproteinelor plasmatice. Criteriile după care se propun aceste valori sînt totuși arbitrare, variază de la o țară la alta și de la o etapă de explorare la altă etapă. Exemplul cel mai elocvent este oferit de S.U.A. unde valorile „normale" propuse în 1967 (5) au fost considerabil reduse în 1978 (18).

În tabelul VI.1 sînt redate valorile „normale" propuse pentru țara noastră, rezultatele din prelucrarea statistică a datelor epidemiologice autohtone (1). Aceste valori sînt indispensabile pentru etichetarea liperlipoproteinemiilor deși este posibil ca ele să fie prea mari. Așa cum s-a mai arătat, în cazul LDL „normalul statisic" este mult mai mare decît „normalul biochimic". Fenomenul ar putea fi valabil și în cazul celorlalte fracții lipoproteinice sau în cazul lipidelor. De aceea evaluarea lipidologică a unui subiect care se face prin raportarea la „normalul statistic" trebuie completată de contextul clinic-biologic particular respectiv (1).

FRECVENȚA HIPERLIPIDEMIEI ȘI A HIPERLIPOPROTEINEMIEI

Frecvența hiperlipidemiei este raportată extrem de variat. Pur orientativ, redăm în cazul hipercolesterolemiei o prevalență de 24% pentru femei și 26% pentru bărbați; în cazul hipertrigliceridemiei, cotele prevalenței sînt de 42% pentru femei și 46% pentru bărbați; creșterea concomitentă a colesterolului și trigliceridelor plasmatice este de 26% pentru femei și 29% pentru bărbați. Aceste valori ale prevalenței sînt rezultate din investigația epidemiologică a unor grupe populaționale adulte europene (1).

Prevalența hiperlipoproteinemiilor este situată între 12,7—29,4% în S.U.A. și 14,90% la noi în țară (1). Cel mai frecvent este tipul IV (6,05%),

Tabelul VI.8

A. Factorii de risc în HL—HLP (96)

1. Alimentația hiperlipidică, hipercolesterolică, hipercalorică — obezitatea
2. Factorul genetic
3. Sedentarismul
4. Consumul crescut de alcool (pentru hiper TG)
5. Condiții asociate
6. Sumarea factorilor 1, 2, 3, 4

B. Principalii factori care modifică concentrația col-HDL plasmatice

Scăderea col-HDL	Creșterea col-HDL
• Factori genetici necunoscuți • Obezitatea • Fumatul • Sedentarismul • Hipertrigliceridemiile • Medicația progestațională, anabolizantele, tiazidicele, beta-blocantele • Dieta hipolipidică • Alimentația bogată în acizi grași polinesaturați*	• Scăderea ponderală și menținerea ei • Factori genetici (foarte rar) • Exercițiul fizic aerob, frecvent și intens • Abandonarea fumatului • Consum moderat de alcool (aprox. 30 ml etanol/zi)** • Estrogenii***

---

* Nu există încă un punct de vedere unanim admis privind relația dintre hipo-HDL produsă de acizi grași polinesaturați și aterogeneză.

** Nu poate fi recomandat.

*** La femeile în climax, nu s-a dovedit ameliorarea riscului aterogen.

C. Evaluarea riscului aterogen în hipertrigliceridemii

Risc aterogen crescut	Risc aterogen absent
1. Creșterea concomitentă a colesterolemiei și LDL la proband și la rudeniile de gradul I 2. Prezența organopatiilor ATG (în special cardiopatia ischemică) la proband sau la rudeniile de gradul I 3. Scăderea col-HDL (<30 mg/dl) 4. Prezența concomitentă a altor factori de risc aterogen: HTA, fumatul, DZ, obezitatea	1. Colesterolemie, LDL normale la proband și familie 2. Absența patologiei vasculare aterosclerotice 3. Col-HDL normal 4. Absența altor factori de risc aterogen

D. Efectul alimentației

Valoare genetică minimă	Efectul alimentației (mg/dl)			
	0	+25	+75	+100
75	75	100	150	175
150	150	175	225	250
300	300	325	375	400

E. Colesterolemia

Efectul relației „alimentație—colesterol"	Colesterolemia (mg/dl)				
	Japonia	Grecia	Italia	S.U.A.	Finlanda
	0	+25	+50	+75	+100
Media	150	175	200	225	250
Limita inferioară (2,5%)	75	100	125	150	175
Limita superioară (97,5%)	225	250	275	300	325

urmat de tipul IIb (3,86%) și IIa (3,26%). Frecvență redusă au tipurile III (0,67%) și V (0,43%). (Cifrele din paranteză reprezintă procentul depistării din populația generală; dacă raportarea se face la totalul hiperlipoproteinemiilor, valorile sînt: tip IV 42,34%; tip IIb 27,04%; tip IIa 22,8%; tip III 4,73%; tip V 3,05%).

Datele epidemiologice au relevat importanța factorilor hiperlipoproteinemianți prezentați mai înainte.

De o importanță cu totul aparte este relevarea relației „dietă-lipide-ateroscleroză" (1; 14). Vom oferi doar un exemplu: în Japonia, unde lipidele alimentare saturate formează 3% din totalul ingestiei calorice, colesterolemia este în jur de 160 mg/dl, iar rata prevalenței cardiopatiei ischemice este cea mai redusă din țările dezvoltate sau în curs de dezvoltare; în Finlanda, lipidele alimentare saturate formează 22% din ingestia calorică, colesterolemia este peste 240 mg/dl, iar rata prevalenței cardiopatiei ischemice este cea mai ridicată din totalul țărilor dezvoltate sau în curs de dezvoltare (14). Și la noi în țară lipidele alimentare saturate sînt unul dintre factorii hiperlipoproteinemianți majori (alături de creșterea ingestiei calorice) (1).

HIPERLIPOPROTEINEMIA CA FACTOR DE RISC VASCULAR

Considerarea hiperlipoproteinemiei ca factor de risc vascular este rezultatul cercetărilor epidemiologice transversale (crossectionale) și longitudinale. Primele au relevat caracterul segregant, discriminativ al hiperlipoproteinemiilor în unele manifestări clinice ale aterosclerozei. Studiile longitudinale prospective au evidențiat proprietatea predictivă privind apariția organopatiilor aterosclerotice la subiecți indemni de aceste boli, dar care prezintă modificarea spectrului lipidic și lipoproteinic plasmatic (1; 71—80). Fenomenul este complex deoarece:

a) hiperlipoproteinemia este de regulă asociată și cu alți factori de risc vascular care influențează atît ateroscleroza cît și spectrul lipoproteinic plasmatic (obezitatea, diabetul zaharat, sedentarismul, fumatul etc.);

b) ateroscleroza posedă un spectru clinic extrem de variat, care, la rîndul său, nu este determinat numai de lipide și lipoproteine, ci și de alți factori (agregarea plachetară produce trombogeneza, tromboxanul A_2 induce vasospasmul, hipertensiunea arterială favorizează hemoragia cerebrală etc.).

Hiperlipoproteinemia și cardiopatia ischemică. Cercetările prospective au demonstrat funcția predictivă pentru hipertrigliceride (74), hipercolesterolemie (73), hiper-LDL+IDL, hiper-VLDL (73). Tot prospectiv, s-a arătat că hiper-HDL este un factor de antirisc (76; 73; 24).

Azi se cunoaște modul aditiv de acțiune al hipertrigliceridemiei (1), hipercolesterolemiei (1; 73; 76) și al asocierii acestora (78), fapt demonstrat prin creșterea prevalenței hiperlipidemiei la bolnavii cu cardiopatie ischemică și a rudelor de gradul I, cît și prin frecvența ridicată a cardiopatiei ischemice la bolnavii cu hiperlipidemie. Hiperlipoproteinemiei i se acordă proprietatea discriminativă, în cazul hiper-LDL+IDL, hiper-VLDL dar nu independent de hipercolesterolemie (73). Hipo-HDL are o funcție discriminativă independentă de celelalte modificări lipidice (81).

În diverse studii epidemiologice s-a arătat existența unei relații inverse între nivelul sanguin al colesterinei — HDL și cardiopatia coronariană. Prevalența acesteia (numărul de bolnavi raportat la numărul total de persoane studiate) a fost astfel găsită într-un studiu de 8% cînd nivelul colesterinei-HDL era >45 mg% și de 18% cînd nivelul colesterinei HDL a fost <25 mg%. Această relație a fost independentă de valorile trigliceridelor și colesterinei-LDL din sînge.

Din studiul de la Framingham reiese de asemenea că HDL-colesterina are o valoare importantă mai mare decît cifra colesterinei totale pentru predicția riscului de cardiopatie coronariană (rată de incidență mai crescută cînd valorile colesterinei-HDL <45 mg%). Prevalența formelor de hiperlipoproteinemie primară la bolnavii cu cardiopatie ischemică este redată în tabelul VI.8. Cotele cele mai înalte sînt cele din hiperlipoproteinemia familială cu tipuri lipoproteinice multiple (74). În sens invers, s-a demonstrat creșterea prevalenței infarctului miocardic la rudele de gradul I ale bolnavilor cu hiperlipoproteinemie familială cu tipuri lipoproteinice multiple (54): raportată la tipurile de hiperlipoproteinemie primară, prevalența cea mai mare a cardiopatiei ischemice este evidențiată în tipurile IIa și IIb, urmate de tipurile IV și V (77).

O semnificație aparte se pare că are lipoproteina Lp(a). Lp(a) este o lipoproteină bogată în colesterol, apo B și care conține antigenul specific Lp(a). Pe lipidogramă migrează în poziția pre-beta I, iar la ultracentrifugare apare în clasa HDL_1 (80). Creșterea concentrației ei plasmatice peste 50 mg/dl este un factor de risc (considerată de unii chiar ca un *marker* biochimic) pentru infarctul miocardic, independent de celelalte fracții lipoproteinice (80).

Hiperlipoproteinemia, ateroscleroza periferică și cerebrală. Funcția discriminativă a hipercolesterolemiei și hipertrigliceridemiei este acceptată și în cazul celorlalte două localizări ale aterosclerozei, dar fără a avea acuratețea semnificației din cardiopatia ischemică (1). Studiul de la Framingham atestă și funcția lor predictivă: în cazul hipercolesterolemiei pentru ateroscleroza periferică și cerebrală, iar în cazul hipertrigliceridemiei numai pentru ateroscleroza cerebrală (73).

Hiperlipoproteinemia este asociată cu ateroscleroza cerebrală și periferică prin creșterea LDL și VLDL (73). În ambele cazuri, HDL apare ca un factor independent (73; 81).

Hiperlipoproteinemii în diabetul zaharat. La circa 40% din bolnavii cu diabet se întîlnește o hiperlipoproteinemie care poate fi *secundară*, corelată cu tulburările metabolice ale bolii sau *primară*, asociată cu diabetul. Aceste două forme pot fi deosebite prin tratamentul corect al diabetului care normalizează hiperlipoproteinemia secundară și lasă neinfluențată pe cea primară. Ambele forme sînt de obicei de tip IV Fredrickson, dar pot fi întîlnite și tipul II b sau V. Hiperlipoproteinemiile se datoresc mai mult unei sinteze crescute de VLDL în ficat.

Frecvența mare a complicațiilor aterosclerotice vasculare în diabet, pentru care hiperlipoproteinemia constituie un factor de risc, impune tratarea cu atenție a acesteia prin: regim dietetic corect pentru diabet, cu reducerea drastică a hidrocarbonatelor rapid resorbabile, suprimarea alcoolului și reducerea greutății (cînd este cazul). Cînd aceste măsuri nu sînt suficiente se va recurge și la o medicație hipoglicemiantă. La diabeticii cu HLP asociația antidiabetic oral-clofibrat poate produce hipoglicemie deoarece clofibratul scoate antidiabeticul oral din combinația sa cu proteina plasmatică.

Hiperlipoproteinemia în obezitate. La circa 30% din supraponderali se se întîlnește o hiperlipoproteinemie, frecvența ei crescînd pe măsură ce obezitatea este mai importantă. Ea este de tipul IV după Fredrickson (hipertrigliceridemie cu creșterea VLDL care transportă în principal trigliceridele) și se datorește unei sinteze sporite de lipoproteine în ficat în prezența unei alimentații hipercalorice. Această hiperlipoproteinemie poate fi în general redusă prin scăderea greutății corpului cu ajutorul unui regim hipocaloric și suprimarea alcoolului.

PROFILAXIA HIPERLIPOPROTEINEMIILOR

Modalitatea cea mai eficientă de reducere a morbidității și mortalității prin boli cardiovasculare aterosclerotice este *abordarea lor într-o formă profilactic utilă* (1). Relația dintre hiperlipoproteinemie și ateroscleroză fiind demonstrată pe multiple planuri, apare firească și imperativă organizarea intensivă și extensivă a profilaxiei hiperlipoproteinemiilor (1).

Profilaxia primară a hiperlipoproteinemiilor cuprinde: a) depistarea factorilor de risc pentru hiperlipoproteinemie și b) eradicarea sau ameliorarea lor.

Factorii de risc pentru hiperlipoproteinemii sînt redați în tabelul VI.9, împreună cu factorii de risc diabetogen, obezogen și aterogen. Depistarea lor se face fie activ, prin acțiuni epidemiologice, fie în cadrul consultațiilor periodice preventive sau la policlinici și spitale. Este de dorit o acțiune permanentă în locul uneia episodice (1). Un loc aparte îl ocupă focarele „familiale“ de hiperlipoproteinemii, obezitate, patoalimentație excedentară și diabet zaharat (1).

Eradicarea și ameliorarea factorilor de risc se face prin acțiuni de educație sanitară atît în cadrul populației generale, cît mai ales în focarele amintite (1).

Profilaxia secundară cuprinde: a) depistarea hiperlipoproteinemiilor și b) terapia lor.

a) Depistarea hiperlipoproteinemiilor trebuie să fie precoce, ceea ce este posibil prin acțiuni *screening* energice și bine organizate. În cadrul

Tabelul VI.9

Factorii de risc în hiperlipidemii și alte boli metabolice

Nr. crt.	Factori de risc	Diabet zaharat	Obezitate	Hiperlipidemii	Hiperuricemie — gută
1.	Ereditatea	+	+	+	+
2.	Alimentația nerațională				
	— hipercalorică	+	+	+	+
	— hiperglucidică	+	+	+	+
	— hiperlipidică	—	+	+	+
3.	Consumul exagerat de alcool	±	+	+	+
4.	Fumatul	±	—	+	—
5.	Mod de viață, profesie, tip comportamental, *stress* psihic, sedentarism	+	+	+	+
6.	Sarcina și climaxul	+	+	+	—
	— macrozomia fetală	+	—	—	—
	— lactația prelungită	—	+	—	
	— plus ponderal de peste 10 kg				—
	în timpul sarcinii	—	+	—	
	— avorturi repetate: nașterea unor				—
	feți morți	+	—	—	—
7.	Diabetul zaharat	—	+	+	+
8.	Obezitatea	+	—	+	+
9.	Hiperlipidemia	+	±	—	+
10.	Hipertensiunea arterială	—	—	—	
11.	Alte boli				—
	— guta și hiperuricemiile	+	+	+	—
	— hipotiroidismul	—	—	+	+
	— boli renale cronice	—	—	+	+
	— boli ale pancreasului	+	—	+	—
	— litiaza biliară	+	±	±	±
	— parotidita epidemică (oreion)	+	—	—	—
	— hepatita acută virală	+	—	±	—
	— alte infecții virale	+	—	±	
12.	Utilizarea unor medicamente				—
	— nefrix	+	—	±	—
	— preparate pe bază de cortizon	+	—	+	—
	— anticoncepționale	+	+	+	—

activității de spital sau policlinică, preocuparea pentru depistarea hiperlipoproteinemiilor trebuie să fie permanentă (1). De o importanță deosebită este depistarea bolii la copii (1).

b) Terapia hiperlipoproteinemiilor se va institui precoce și energic.

Profilaxia terțiară cuprinde de fapt profilaxia secundară a aterosclerozei, tot așa cum etapa profilaxiei secundare a hiperlipoproteinemiilor se referă la profilaxia primară a aceleiași boli (1).

TRATAMENTUL HIPERLIPIDEMIILOR — HIPERLIPOPROTEINEMIILOR. GENERALITĂȚI

Scopul terapiei HL-HLP este scăderea lipidelor și lipoproteinelor sanguine pînă la concentrații normale sau cît mai aproape de normal pentru decada de vîrstă respectivă și menținerea lor la aceste nivele în condiții de activitate cotidiană practic nemodificată. Indicațiile tratamentului sînt: colesterolemie peste 260—270 mg% (peste 300 mg% la cei peste 70 ani), colesterol-LDL peste 190 mg%, trigliceride peste 200 mg% (peste 250 mg% la cei peste 70 ani).

Metodele utilizate în terapia HL-HLP sînt:

1. Regimul alimentar
2. Cultura fizică
3. Medicația hipolipidemiantă
4. Terapia chirurgicală.

Selectarea metodologiei depinde de:

— Diagnosticul complet al anomaliei lipidice și lipoproteinice, tipul HLP, forma etiologică, complicații cardiovasculare.

— Încercări anterioare de tratament și eficiența lor.

— Posibilitățile bolnavului de realizare a indicațiilor terapeutice.

Principiul fundamental al terapiei este următorul: tratamentul începe prin regim alimentar și cultură fizică. Dacă după 3 luni de regim alimentar și cultură fizică spectrul lipidic și lipoproteinic nu se modifică, se introduce medicația hipolipidemică, fără a abandona primele două metode. Rareori se ajunge la intervenție chirurgicală.

Tratamentul este indicat în următoarele situații: colesterol total peste 260 mg%, colesterol-LDL peste 190 mg%, trigliceride peste 200 mg%.

Tratamentul mai este indicat cînd în prezența unor valori de 220—260 mg% a colesterolului total, 150—190 mg% a colesterolului LDL sau 150—200 mg% a trigliceridelor, există alți factori de risc: fumat, diabet, hipertensiune, antecedente familiale, valori scăzute (sub 40 mg% la bărbați și sub 45 mg% la femei) ale colesterolului HDL.

TRATAMENTUL DIETETIC ÎN DIFERITE TIPURI DE HIPERLIPOPROTEINEMII

Redăm în tabelul VI.10 principiile regimurilor dietetice recomandate în tratamentul HLP tip I, IIa, IIb, și III, IV și V (1; 5; 82).

Respectarea regimurilor prescrise nu este întotdeauna facilă. Din acest motiv se propune instituirea terapiei comportamentale prin care se urmărește îmbunătățirea dietoterapiei. Aceasta cuprinde autocontrolul și ameliorarea comportamentului alimentar (85).

CULTURA FIZICĂ

În tratamentul HL-HLP se utilizează:

— Cultura fizică medicală indicată bolnavilor cu complicații cardiovasculare, articulare, hepatice etc.

— Cultura fizică liberă, indicată bolnavilor fără astfel de complicații.

Ambele forme de cultură fizică dispun de numeroase posibilități de realizare. Cultura fizică medicală se va aplica în centre specializate, sub control medical strict. În cadrul CF libere se pot practica diferite sporturi (individuale sau colective: gimnastică, înot, ciclism, călărie, patinaj, ski, cros, tenis de cîmp, tenis de masă). Opiniem pentru mersul pe jos,

Tabelul VI.10

Principiile tratamentului dietetic în diferite tipuri de hiperlipoproteinemii

Parametrii	Tipul I	Tipul IIa (Hipercolesterolemie)	Tipurile IIb şi III (Hipercolesterolemie şi hipertrigliceridemie)	Tipul IV (Hipertrigliceridemie endogenă)	Tipul V (Hipertrigliceridemie exogenă şi endogenă)
1. Principii generale	• hipolipidic (25 g/24 ore)	• colesterol ↑↑↑ • raportul P/S mult crescut	• colesterol ↑ • distribuţia calorică: 20% proteine; 40% glucide; 40% lipide (P>S)	• glucidele: 40% din raţia calorică (să predomine fibrele alimentare) • colesterolul moderat redus • P>S	• restricţie lipidică: 30% din calorii (P>S) • glucidele: 50% din raţia calorică (fibre alimentare) • colesterolul moderat redus
2. Calorii	fără restricţie	fără restricţie	restricţie calorică pînă la atingerea greutăţii ideale		Pînă la atingerea greutăţii normale regim mixt cu 1 000 calorii, apoi alimentaţie normocalorică.
3. Proteine	fără restricţie	fără restricţie	hiperproteic	fără restricţie (dar în limitele raţiei calorice)	hiperproteic
4. Lipide	limitate la 25 g/24 ore) reducerea acizilor graşi saturaţi	lipide polinesaturate fără restricţie	40% din totalul raţiei calorice	fără restricţie (dar în limitele raţiei calorice)	30% din totalul raţiei calorice, maximum 70 g/zi
5. P/S	fără importanţă	mult crescut: 1,8—2,8	P>S	P>S	P>S
6. Colesterolul	fără restricţie	restricţie maximă; unica sursă de colesterol să fie carnea	restricţie (sub 300 mg pe zi); unica sursă de colesterol să fie carnea	restricţie moderată: 300—500 mg/24 ore	
7. Glucidele	fără restricţie	fără restricţie	40% din raţia calorică; să predomine fibrele alimentare; se interzic zaharurile rafinate şi suprarafinate uşor mobilizabile.		
8. Alcoolul	nu se recomandă	limitat	limitat; în cazul formelor dependente de alcool şi cu supraponderé se va interzice	limitat; în cazul formelor dependente de alcool se va interzice	nu se recomandă

P=lipide polinesaturate
S=lipide saturate

zilnic cîte 60—90 minute sau chiar mai mult, la care se pot adăuga celelalte sporturi, practicate însă cu moderație.

Eficiența maximă a culturii fizice se obține prin eforturi moderate dar zilnice, practicate toată viața.

Tipurile de HLP IV, II și IIb răspund cel mai bine la cultura fizică. Efectul favorabil este demonstrat prin scăderea VLDL, IDL, trigliceridelor. Mai rar scad LDL și colesterolul. Totuși, avîndu-se în vedere acțiunile metabolice complexe ale culturii fizice, ea este indicată în tratamentul oricărui tip de HL-HLP, mai ales dacă este însoțit de obezitate sau supraponderе (86—88).

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Se cunosc cîteva zeci de medicamente hipolipoproteinemizante, dar numai cîteva merită atenție. Practicianul trebuie să fie circumspect, să nu se entuziasmeze în fața oricărui preparat „nou“, calificativ care nu se confundă întotdeauna cu acela de „eficient“.

Dintre medicamentele folosite, unele sînt substanțe neresorbabile, care produc o creștere a eliminării de sterine și altele resorbabile, care intervin în metabolismul lipidelor și lipoproteinelor. Pentru controlul acțiunii lor, în practică se recurge la urmărirea concentrației sanguine de colesterol și trigliceride.

Substanțele neresorbabile sînt colestiramina și beta-sitosterina. Prima este o rezină schimbătoare de anioni, care fixează în intestinul subțire acizii biliari, ceea ce are ca efect un bilanț sterinic negativ și este indicată în special în tratamentul hipercolesterolemiei primare și în beta-lipoproteinemii. Ea blochează resorbția a numeroase medicamente (digitalice, tetracicline, corticosteroizi, vitamine liposolubile, fenobarbital, tiazide, tiroxină). Dozele sînt de 12—32 g/zi. Poate produce constipație, senzație de plenitudine. Beta-sitosterina este o sterină vegetală care împiedică competitiv resorbția colesterolului din alimente; doza pe zi este 6—32 g.

Substanțele resorbabile sînt reprezentate de acidul nicotinic și β-piridilcarbinolul, clofibratul și derivații săi și D-tiroxina.

Primele două inhibează lipoliza și prin aceasta reduc acizii biliari necesari pentru sinteza hepatică a trigliceridelor, inhibă într-o oarecare măsură și sinteza hepatică de colesterol și cresc eliminarea de sterine neutre endogene. Paralel cu scăderea colesterolului-LDL se produce o creștere a colesterolului-HDL. Tratamentul începe cu doze mai mici de acid nicotinic administrate la mese, pentru a evita efectele secundare (roșeață, cefalee) și se cresc pînă la 4—5 g/zi. Acidul nicotinic și β-piridilcarbinolul (0,45—1,5 g/zi) sînt îndeosebi utile în hipercolesterolemiile severe. În circa 30% din cazurile tratate, s-a observat o scădere a toleranței la glucoză, ceea ce impune un control atent în caz că bolnavul prezintă și un diabet. Acidul nicotinic este contraindicat în insuficiența cardiacă, insuficiența renală gravă, anamneză ulceroasă, graviditate.

Clofibratul și derivații săi au mai multe acțiuni: inhibă sinteza hepatică de colesterol și sinteza acizilor grași, cresc oxidarea acestora, activează lipoproteinlipaza extrahepatică, cresc eliminarea biliară de sterine neutre. Derivații recenți ai clofibratului: bezafibrat (400—600 mg/zi), fenofibrat (200—300 mg/zi), etofibrat (0,5—1,8 g/zi), etofilin-clofibrat, (500—1 000 mg/zi), au o acțiune superioară asupra colesterolului total și col-LDL și scad, totodată, trigliceridele VLDL. Acțiunea clofibratului (1—2 g/zi) și derivaților săi apare după 3—4 săptămîni de administrare

Tabelul VI.11

Tratamentul în principalele forme etiopatogenetice de HL—HLP (95; 96)

Forma HL-HLP	Metodele de tratament
I. Hipercolesterolemia alimentară II. Hipercolesterolemia poligenică	1. Dietă: fazele I, a II-a și mai rar a III-a 2. Cultură fizică 3. Colestiramină doar după 1+2
III. Hipercolesterolemia familială	1. Dietă severă și prelungită, în special faza a III-a 2. Cultură fizică (efect îndoielnic) 3. Colestiramină; Mevinolin sau Compactin (în experimentare dar cu efecte foarte promițătoare)
IV. Hipertrigliceridemia alimentară V. Hipertrigliceridemia primară endogenă fără risc aterogen	1. Dietă: fazele I și a II-a; mai rar faza a III-a 2. Cultură fizică (efecte favorabile)
VI. Hipertrigliceridemia primară endogenă cu risc aterogen crescut	1. Dietă: fazele I, a II-a, a III-a 2. Cultură fizică 3. Acid nicotinic, clofibrat
VII. Dis-beta-lipoproteinemia cu HLP tip III	1. Dietă: fazele I, a II-a, a III-a 2. Cultură fizică 3. Clofibrat, etofibrat, acid nicotinic, sitosterin.
VIII. Hiperlipidemia familială combinată	1. Dietă: fazele I, a II-a, a III-a 2. Cultură fizică 3. Acid nicotinic sau clofibrat+colestiramină
IX. HLP familială tip I	1. Dietă hipolipidică (20% lipide) 2. Cultură fizică (efect îndoielnic)
X. HLP familială tip V	1. Dietă: fazele I, a II-a, a III-a 2. Cultură fizică 3. Clofibrat (eficient în unele cazuri), etofibrat
XI. HTG asociată DZ	1. Dietă: fazele I, a II-a 2. Cultură fizică 3. Clofibrat, biguanide

și atinge maximum-ul uneori abia după 3 luni. Clofibratul este tot mai puțin folosit, dar derivații săi sînt utili pentru tratamentul hipercolesterolemiei și a hiperlipidemiilor combinate cu un tip IIa, IIb și III. Ei pot produce o serie de efecte secundare: greață, vărsături, diaree, creșteri ale transaminazelor și CPK, uneori simptome de miozită, rareori reacții alergice, hepatomegalie, alopecie, scăderea potenței. Ei intră în interacțiune cu unele medicamente (cumarinice, sulfamide antidiabetice) și cresc riscul de litiază biliară. Sînt contraindicați în afecțiunile grave hepatice, insuficiența renală gravă, graviditate.

D-tiroxina crește catabolismul colesterolului și scade astfel hipercolesterolemia; nu este indicată în cardiopatia ischemică; efecte secundare: tulburări ale somnului, senzații precordiale, senzație de căldură.

În tratamentul hipertrigliceridemiei, măsurile cele mai importante sînt normalizarea greutății și suprimarea alcoolului, la care se asociază derivați de clofibrat sau acid nicotinic.

În hipercolesterolemiile rezistente la monoterapia medicamentoasă, se pot folosi combinații de acid nicotinic sau derivați de clofibrat cu rezine schimbătoare (Colestiramină, Colestipol) sau beta-sitosterină.

În tratamentul hiperlipemiilor, criteriul de eficacitate al unui medicament este sau revenirea colesterolului la normal sau reducerea sa cu 100 mg% și o normalizare sau o scădere cu 40% a trigliceridelor. Dacă după 2—3 luni de administrare nu apar aceste modificări, se va schimba medicamentul sau se va trece la o combinație de medicamente. După stabilizarea concentrației de lipide la valori mai scăzute, se vor face controale clinice și de laborator la 3 luni interval.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

În HLP familiale, formele homozigote, rezistente la tratamentul dietetic și medicamentos se poate indica efectuarea *by-pass*-ului ileal. Efectul hipocolesterolemiant este deosebit. Se semnalează și efecte secundare: sindrom diareic, scădere ponderală, carență în vitamina B_{12}, steatoză hepatică (1).

SELECTAREA METODOLOGIEI ÎN FUNCȚIE DE TIPUL HLP ȘI FORME ETIOLOGICE SPECIALE

Selectarea metodologiei în diferite tipuri de HLP.

— HLP tip I: regim alimentar+cultură fizică (?);

— HLP tip IIa: regim alimentar+cultură fizică (?) + colestiramină, colestipol, probucol+tratament chirurgical.

— HLP tip IIb: regim alimentar+cultură fizică+medicație (colestiramină, colestipol, probucol, clofibrat, acid nicotinic, izolate sal asociate).

— HLP tip III: regim alimentar+cultură fizică+clofibrat.

— HLP tip IV: regim alimentar+cultură fizică+acid nicotinic+clofibrat.

— HLP tip V: regim alimentar+cultură fizică (?)+anabolizante.

În formele familiale, terapia trebuie să fie energică, riguros condusă și supravegheată.

Formele primare non-familiale pot beneficia de suprimarea factorilor etiologici cunoscuți: alcoolul, obezitatea, alimentația abuzivă, sedentarismul, medicamentele hiperlipidemiante.

În formele secundare, pe prim plan se situează tratamentul bolii de bază.

Hiperlipoproteinemia din diabetul zaharat. — Prima etapă a tratamentului HLP constă în echilibrarea diabetului zaharat.

— Tratamentul HLP în DZ echilibrat face parte integrantă din tratamentul DZ.

— Regimul dietetic va fi aplicat conform tabelului VI.10, dar adaptat necesităților calorice, glucidice, proteice și lipidice concrete.

— Dieta va fi diferențiată conform tabelului VI.12.

Tabelul VI.12

Compoziția regimului dietetic în tratamentul hiperlipoproteinemiei din diabetul zaharat

Tipul HLP	Proteine %	Lipide* %	Glucide** %	Tipul dietei
I, V, IIa	15	20	65	Net hipolipidică
IIa, IV	15	35	50	Controlat hipolipidică
III, IV, IIb	15	45	40	Hipoglucidică

* Lipide polinesaturate
** Glucide, de preferat fibre alimentare

— Cultura fizică își menține valabilitatea (87; 88).

— În eventualitatea insulinoterapiei, trebuie evitate episoadele de hipo- sau hiperinsulinism iatrogen.

— În cazul utilizării hipoglicemiantelor orale, preferința se va îndrepta întotdeauna spre biguanide, bineînțeles dacă nu sînt contraindicații.

— Medicația hipolipemiantă se utilizează conform indicațiilor anterioare. Prudență sau contraindicație relativă se indică pentru preparatele pe bază de acid nicotinic și dextrotiroxină.

— Observarea clinică-biologică a diabetului cu HLP trebuie să fie atentă, deoarece, în cursul tratamentului, putem asista la influențe favorabile reciproce: ameliorarea HLP induce ameliorarea diabetului, în timp ce echilibrarea ideală a diabetului zaharat poate normaliza spectrul lipidic și lipoproteinic seric.

Hiperlipoproteinemia și sarcina. Sarcina impune întreruperea medicației hipolipidemiante;

— Regimul dietetic trebuie adaptat în funcție de necesitățile nutritive calitative și cantitative ale gravidei; schemele-cadru expuse anterior sînt puncte de referință.

— Hipertrigliceridemia apărută în cursul sarcinii nu este un motiv de tratament medicamentos, ci doar de restricție lipidică alimentară. După naștere, se vor controla parametrii lipidici, pentru a depista un eventual focar HLP (1; 3).

HLP — Pancreatitele și durerile abdominale. Problemele terapeutice particulare sînt cauzate de alimentație. Opiniem pentru următoarea conduită (1; 4):

— Suspendarea alimentației orale timp de 24—48 ore, în acest timp aportul caloric-nutritiv fiind asigurat pe cale i.v. sau rectală.

— Reintroducerea alimentației orale se va face cu prudență, în funcție de ameliorarea HLP și a durerilor; lipidele vor fi excluse în primele zile.

Un alt aspect legat de aceste circumstanțe este rezistența durerilor abdominale la terapia antalgică și antispastică, ceea ce pune răbdarea și rezistența bolnavului la grea încercare.

CONDUITA PRACTICĂ. CONTROLUL BOLNAVULUI ÎN TIMPUL TRATAMENTULUI

Conduita terapeutică la un bolnav cu HL-HLP este redată rezumativ în fig. VI.19. Precizăm următoarele aspecte principale (2):

— Cultura fizică (A) se indică la toți bolnavii (exceptînd contraindicațiile);

— La bolnavii homozigoți tip IIa se instituie de la început regim restrictiv „de întreținere“, la care se asociază medicație (colestiramina) (C);

— La celelalte forme și tipuri de HLP se aplică conduită clasică (B).

Termenii de regim restrictiv de „atac“ și „întreținere“ sînt de fapt variante cantitative ale regimurilor a căror principii au fost descrise. Primul este un regim foarte sever, pe care bolnavul îl suportă cel mult 3 luni, al doilea este alcătuit în așa fel încît bolnavul să-l poată respecta toată viața.

Controlul tratamentului și al eficienței sale se face la început lunar, apoi trimestrial în cadrul dispensarizării. El vizează:

— aprecierea eficacității, controlul parametrilor biologici;

— modul de aplicare a dietei;

— apariția eventualelor efecte secundare ale medicației hipolipidemiante.

Tratamentul este eficace dacă după primele trei luni se obțin reduceri ale colesterolemiei și/sau trigliceridemiei cu peste 20% raportat la valorile inițiale. Acest ritm trebuie păstrat și în următoarele trimestre. Cînd s-au atins valorile normale sau cît mai apropiate de normal, se va continua tratamentul modificat în așa fel încît să permită menținerea acestor valori.

TRATAMENTUL HIPERLIPOPROTEINEMIILOR ȘI PROFILAXIA ATEROSCLEROZEI

Tratamentul hiperlipoproteinemiilor face parte din profilaxia primară și secundară a aterosclerozei în cadrul căreia s-au efectuat multe studii de lungă durată pentru a se evalua efectul dietei și al medicației hipolipoproteinemiante asupra lipidelor, lipoproteinelor și aterosclerozei. Dificultățile „tehnice“ de realizare a unui studiu „perfect“ sînt complexe. În S.U.A. s-a constatat scăderea mortalității prin cardiopatie ischemică probabil prin instituirea pe scară națională a alimentației cu conținut redus în colesterol. S-a calculat că scăderea colesterolemiei cu 5 mg/dl

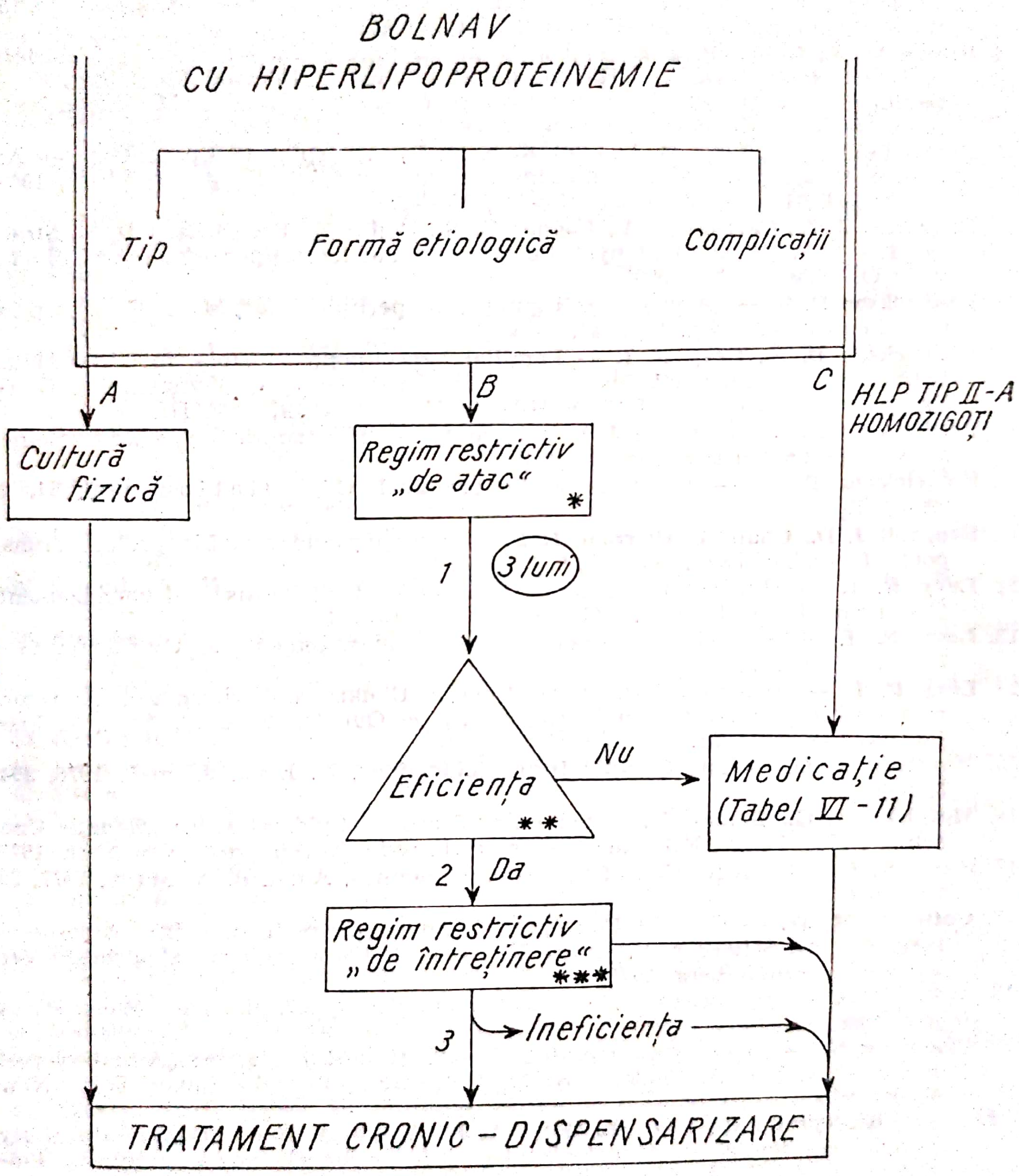

BOLNAV
CU HIPERLIPOPROTEINEMIE
Tip
Formă etiologică
Complicații
A
B
C
HLP TIP II-A
HOMOZIGOȚI
Cultură fizică
Regim restrictiv „de atac“ *
1
3 luni
Eficiența **
Nu
Medicație (Tabel VI-11)
2
Da
Regim restrictiv „de întreținere“ ***
3
Ineficiența
TRATAMENT CRONIC – DISPENSARIZARE

Fig. VI.19 — Schema conduitei terapeutice la un bolnav cu hiperlipoproteinemie (2).

ar reduce cu 4,3% rata mortalității prin cardiopatie ischemică la bărbați de vîrstă medie (89). Unele observații experimentale cît și la om sugerează posibilitatea regresiunii leziunilor aterosclerotice prin scăderea nivelului lipidelor și lipoproteinelor plasmatice (90).

BIBLIOGRAFIE

1. **Mincu I., Hâncu N.** — Lipidologie Clinică vol. I, Ed. Medicală, București, 1976.
2. **Mincu I., Hâncu N.** — Bolile metabolice în practica medicală, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
3. **Havel R. J., Goldstein J. L., Brown M. S.** — Lipoproteins and lipid transport, în: „Metabolic Control and Disease“, Ph. K. Bondy, L. E. Rosenberg (sub. red.), W. B. Saunders Co. Philadelphia, Ed. VIII, 1980.
4. **Brown M. S., Goldstein J. L.** — The Hyperlipoproteinemias and other Disorders of Lipid Metabolism, în: „Harrisson's Principles of Internal Medicine“, K. J. Isselbacher, R. D. Adams, E. Braunwald, R. G. Petersdorf, J. D. Wilson (sub. red.), McGraw-Hill Book Company, New-York, Ed. IX, 1980.
5. **Fredrickson D. S., Levy B. I., Lees R. S.** — Fat transport in lipoproteins — An integrated approach to mechanisms and disorders, N. Engl. J. Med., 1967, **276**, 32—44, 94—103, 148—156, 215—225, 273—285.
6. **Beaumont J. L., Carlson L. A., Cooper G. R., Fejfar Z., Fredrickson D. S., Strasser T.** — Classification of hyperlipidemians and hyperlipoproteinemias, Bull. W. H. O., 1970, 43, 891—908.
7. **Fredrickson D. S.** — „A physician's guide to hyperlipidemia“, Mod. Concepts. Cardiovasc. Dis., 1972, **41**, 3—36.
8. **Fredrickson D. S., Levy R. I.** — Familial hyperlipoproteinemia, în: „The Metabolic Basis of Inherited Diseases“, J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. G. Friedrickson (sub red.), McGraw-Hill Co, New-York, 1972, Ed. III.
9. **Fredrickson D. S., Goldstein J. L., Brown M.** — The familial hyperlipoproteinemias, în **ibidem** 8, Ediția IV, 1978.
10. **Fredrickson D. S.** — It's time to be practical, Circulation, 1975, **51**, 2, 209—211.
11. **Brunzell J. D., Chait A., Bierman E. L.** — Pathophysiology of Lipoprotein Transport, Metabolism, 1978, **27**, 9, 1 109—1 127.
12. **Levy R. I.** — Hyperlipoproteinemia: Concepts of diagnosis and management, Current Problems in Cardiology, 1976, 1, 3.
13. **Levy R. I.** — Hyperlipoproteinemia and its management, J. Cardiovasc. Med., 1980, 5, 5.
14. **Levy R. I.** — Hypercholesterolemia: Genetic Dietary and Pharmacologic Interrelationship, în: „Nutrition in Contraints on Our Knowledge“, Alan, R. Liss, Inc., New-York, 1981.
15. **Motulsky A. G.** — The Genetic Hyperlipidemians, N. Eng. J. med., 1976, **294**, 823—827.
16. **Motulsky A. G., Boman H.** — Screening for hyperlipidemias, în: „Genetic Couseling“, H.A. Lubs , Felix de la Cruz, (sub. red.), Reven Press, New-York, 1977.
17. **Havel R. J.** — Classification of the hyperlipidemias, Ann. Rev. Med., 1977, **28**, 195—209.
18. **Gotto A. M. Jr.** — Current Concepts of Hyperlipoproteinemia, în: „Atherosclerosis IV“, G. Schettler, Y. Gotto, Y. Hata, G. Klose (sub red.), Springer Verlag Berlin—Heidelberg, 1977.
19. **Sodhi H. S.** — Physiopathologie et traitement des hyperlipidemies, Med. Prisma, 1980.
20. **Eisenberg S.** — Lipoprotein Metabolism and Hyperlipemia, în: „Atherosclerosis Reviews“ Vol. I, R. Paoletti, A. M. Gotto Jr. (sub red.), Raven Press New-York, 1976.
21. **Lippel K., Tyroler H., Eder H., Gotto A. Jr., Vahouny G.** — Relationship of Hypertriglyceridemia to Atherosclerosis, Arteriosclerosis, 1981, 6, 406—417.
22. **Gries F. A., Koschinsky Th., Berchtold P.** — Obesity Diabetes and Hyperlipoproteinemias în ibid. 20, vol. IV.
23. **Levy R. I., Rifkin D. B. M.** — The Structure, Function and Metabolism of High Density Lipoproteins: A Status Report., Circulation, 1980, **62**, Suppl IV, 4—8.
24. **Brewer H. B.** — High Density Lipoproteins: An Overview, în: „Report of the HDL methodology workshop“, K. Lippel, (sub red.), Nih Pb. Bethesda, 1979.

25. **Nicoll A., Lewis B.** — Evaluation of the roles of lipoproteinlipase and hepatic lipase in lipoprotein metabolism „in vivo" and „in vitro" studies in „man", Europ. J. Clinical Investig., 1980, 10, 487—495.
26. **Kuusi T., Saarinen P., Nikkila E. A.** — Evidence for the role of hepatic endothelial lipase in the metabolism of plasma HDL_2 in man, **Atherosclerosis**, 1980, 36, 580—589.
27. **Jeng Y, Jeng I.** — A new modell for VLDL metabolism. Nomenclature for VLDL Derivates, J. theoret. Biol., 1980, 86, 237—245.
28. **Packard Ch. J., Shepherd J., Joerns S. Gotto A. M. Jr., Taunton O. D.** — Apolipoprotein B Metabolism in Normal, Type IV and Type V Hyperlipoproteinemic Subjects, Metabolism, 1980, 29, 3, 213—222.
29. **Carlson L. A., Ericsson M.** — Quantitative and Qualitative serum lipoprotein analysis, Atherosclerosis, 1975, 21, 417—433 (I), 435—450 (II).
30. **Carlson L. A.** — Lipid Composition of the Major Human Serum Lipoprotein Density Classes in Different Types of Hyperlipoproteinemia, în „Lipoprotein Metabolism", H. Greeten (sub. red.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1976.
31. **Eisenberg S.** — Dynamics of Lipoprotein Interconversion în ibid. 18, 197—205.
32. **Eisenberg S.** — Origin in Plasma of Low Density and High Density Lipoproteins, în: „Atherosclerosis V", A. M. Gotto Jr., L. C. Smith, Barbara Allen (sub red.), Springer Verlag New York—Heidelberg, 1980.
33. **Fielding C. J., Fielding P. E.** — LDL Meditated Endocytosis and Cholesteryl Ester Transfer — Alternative Metabolic Pathway for the Regulation of Cellular Cholesterol Synthesis", în ibid. 32, 379—382.
34. **Kinnunen P.K.J., Virtanen I.** — Mode of Action of the Hepatic Endothelial Lipase: Recyling Endocytosis via Coated Pits", în ibid, 32, 383—386.
35. **Nikkila E. A.** — Lipoprotein Lipase and Hepatic Endothelial Lipase Are Key Enzymes in the Metabolism of Plasma High, în ibid. 32, 387—392.
36. **Castelli W. P.** — High Density Lipoproteins: — An Overview, în ibid. 32, 478—483.
37. **Grundy S. M.** — Metabolism of VLDL — trigliceride in man, în ibid. 32, 586—590.
38. **Steinberg D.** — Lipoprotein Structure and Metabolism: Inhomogenety, Variability and Species Specificity, în ibid. 32, 617—623.
39. **Pownall H. J.** — Structure and Function of the Human Plasma Apolipoproteins, în ibid. 32, 624—630.
40. **Greten H.** — Enzymatic Regulation of Lipoprotein Catabolism, în ibid., 32, 631.
41. **Stein Y., Stein O.** — Metabolism of Plasma Lipoproteins, în ibid., 32, 653—666.
42. **Uterman G.** — Polymorphism of Apolipoprotein E, în ibid. 32, 689—694.
43. **Rossner S.** — Removal of Chilomicron — like Fat Particles in Skeletal Muscle, în: „Metabolic Risk Factors în Ischaemic Cardiovascular Disease", L. A. Carlson, B. Pernow (sub red.), Raven Press, New-York, 1982.
44. **Norum K. R., Berg T., Drevon C. A.** — Cholesterol Transport and Lecithin: Cholesterol Acyltransferase, în ibid. 43, 35—48.
45. **Brewer H. B. Jr.** — Current Concepts of the Molecular Structure and Metabolism of Human Apolipoproteins. Klin. Wochenschr., 1981, 59, 1 023—1 035.
46. **Goldstein J. L., Brown M. S.** — The LDL Receptor Defect in Familial Hypercholesterolemia. Medical Clinics of N. America, 1982, 66, 2, 335—362.
47. **Nikkila E. A., Kuusi T., Taskinen M. R.** — Role of Lipoprotein Lipase in the Metabolism of HDL: A Novel Concept on Cholesterol Transport in HDL Cycle, în ibid. 43, 205—215.
48. **Mahley R., Hui D. Y., Innerarity T. L., Weisgraber K. H.** — Two Independent Lipoprotein Receptors on Hepatic Membranes of Dog, Swine and Man, Apo B, E and Apo E Receptors", J. Clin. Investig., 1981, 68, 5, 1 197—1 206.
49. **Nestel P. J., Fidge N. H.** — The Physiology of Plasma Lipoproteins, în „Lipoproteins, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease", N. E. Miller și B. Lewis (sub red.), Elsevier, North Holland, 1981.
50. **Steiberg D.** — Metabolism of Lipoproteins at the Cellular Level in Relation to Atherogenesis in ibid. 49, 31—48.

51. **Witztum J. L., Mohoney E. M., Branks M. H.** — Nonenzimatic Glycosyllation of LDL Alters its Biologic Activity, Diabetes, 1982, **31,** 4, 283—292.
52. **Ruderman N. B., Schneider S. H., Bercatold P.** — The metabolically-obese, Normal Wight Individual, Amer. J. Clin. Nutr., 1981, **34,** 1 617—1 621.
53. **Angelin B.** — Cholesterol Metabolism in Hyperlipidemia, în ibid., 34, 85—91.
54. **Brunzell J. O. Miller N. E.** — Atherosclerosis in Inherited and Acquired Disorders of Plasma Lipoprotein Metabolism, în ibid. 49, 73—91.
55. **Stalenhoef A. F. H., De Macker P. N. M., Luterman J. A.** — Severe Hypertrigliceridemia Associated mith Altered Apolipoprotein C and E Composition of the Trigliceride — rich Lipoproteins, Neth. J. Med., 1981, **24,** 145—151.
56. **Breckenridge W. C., Little A. J., Steiner G., Chow A., Poapst M.** — Hypertriglyceridemia associated with deficiency of apolipoprotein C_{II}, N. Engl. J. Med., 1978, **298**, 23, 1 256—1 272.
57. **Hazzard W. R., Warnick G. R., Utermann G., Albers J. J.** — Genetic Transmission of Isoapolipoprotein E. Phenotypes in a Large Kindred: Relationship to Dyshetalipoproteinemia and Hyperlipidemia, Metabolism, 1981, **30,** 1, 79—88.
58. **Hâncu N., Duțu A., Sopon E.** — HDL levels in varions of obesity, în „Obesity and Diabetes Mellitus" (Abstr.), J. Vague et Ph. Vague (sub red.), Exce. Med., Amsterdam, 1978.
59. **Lopes-Virella M. F., Sherer G. K., Lees A. M., Wohltmann H., Colwell J. A.** — Surface Binding, Internalisation and Degradation by Cultured Human Fibroblast of LDL Isolated from Type I Diabetic Patients: Changes with Metabolic Control, Diabetologia, 1982, **22,** 6, 430—436.
60. **Beaumont J. L., Beaumont T. V.** — Immunological Aspects of Atherosclerosis, în ibid. 22, 1978.
61. **Goldstein J. L., Brown M. S.** — Atherosclerosis: The LDL Receptor Hypothesis, Metabolism, 1977, 26, 11, 1 257—1 275.
62. **Bjorkerud S. U.** — Mechanisms of Atherosclerosis, Path. Ann. 1979, 9, 277—301.
63. **Jackson R. L., Gotto A. M.** — Hypothesis Concerning Membrane Structure, Cholesterol and Atherosclerosis, în ibid. 22, vol. I, 1976.
64. **Miller G. J.** — The Epidemiology of Plasma Lipoproteins and Atherosclerotic Disease, în ibid. 49, 59—73.
65. **Ardelie N. G.** — Lipoproteins, Platelet Function and Blood Coagulation, în ibid. 49, 107—129.
66. **Myers L. H., Phillips N. R., Havel R. J.** — Mathematical evaluation of the major lipid components of human serum lipoproteins, J. Lab. Clin. Med., 1976, **88,** 3, 491—505.
67. **Hopkins P. N., Williams R. R.** — A simplified appreach to lipoprotein kinetics and factors affecting serum cholesterol and triglycerid concentrations, Amer. J. Clin. Nutr., 1981, **34,** 2 560—2 590.
68. **Hâncu N., Marin Fl.** — Explorarea lipidelor și lipoproteinelor plasmatice, în „Explorări morfofuncționale în medicină", Fl. Marin (sub red.), Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
69. **Stalenhoef A. F. H., Gasparie A. F., Stouten J. T. J.** — Combined Deficiency of Apolipoprotein C_{II} and Lipoprotein Lipase in Familial Hyperchylomicronemia, Metabolism, 1981, 30, 9, 919—920.
70. **Hâncu N.** — Preobezitatea: un nou concept patogenetic și profilactic, Acta Diabetologica Romana, 1982, VIII, 1—2.
71. **Glueck C. J.** — Familial Hyperalphalipoproteinemia, Arch. Int. Med., 1975, 135, 1 025—1 028.
72. * * * — The Lipid Research Clinics Population Studies Data Book, Vol. I.: The Prevalence Study, NIH Publication Nr. 80, 1 527, July 1981.
73. * * * — The Framingham Study, W. B. Kannela, T. Gordon, (sub red.), NIH Publication, 74, 599, February, 1974.
74. **Goldstein J. L., Hazzard W. R., Schrott H. G., Bierman E. L., Motulsky A. G.** — Hiperlipidemia in coronary heart disease (I, II, III), J. Clin. Invest., 1973, 52, 7, 1533—1 577.
75. **Rifkind B. M., LaRosa J., Heiss G.** — Prevalence of Hyperlipoproteinemia in Selected North America Populations, in ibid. 32, 264—267.
76. **Carlson L. A.** — Serum Lipids and Atherosclerotic Diseases, în ibid., 43, 1—16.

77. **Crepaldi G., Fellin R., Briani G., Baggio G., Manzato E., Veronese R.** — Prevalence of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease in Patients with Different Types of Primary Hiperlipidemia, Atherosclerosis, 1977, 26, 593—602.
78. **Gotto A. M., Jackson R. L.** — Plasma Lipoproteins and Atherosclerosis, în ibid., 60, 231—242.
79. **Popp E., Popa I., Micle Tr., Blocaş D., Sirca D.** — Studiul Oradea privind depistarea şi epidemiologia factorilor de risc în cardiopatia ischemică, Viaţa Medicală, 1981, **28**, 9, 401—406.
80. **Kostner G. M., Avogaro P., Cazzolatto G., Marth E.** — Lipoprotein Lp(a) and the Risk for Myocardial Infarction, Atherosclerosis, 1981, **38**, 51—61.
81. **Hâncu N., Duţu Al.** — Relaţia lipoproteinemie-aterogeneză, Acta Diabetologica Romana, 1980, 6, 16—17, 107—109.
82. **Thompson G. R.** — Dietary and Pharmacological Control of Lipoprotein Metabolism, in ibid., 49, 129—145.
83. **Oliver M. F.,** — Coronary Heart Disease Prevention — Trials using Drugs to Control Hyperlipidemia, în ibid., 49, 165—196.
84. **Mann J., Marr J. W.** — Coronary Heart Disease Prevention-Trials of Diet to Control Hyperlipidemia, în ibid., 49, 197—210.
85. **Gotto A. M.** — Dietary and Behavioral Treatment of Hyperlipidemia, Compr. Ther., 1978, **4**, 10, 40—48.
86. **Oscai L. B.** — Exercise and Lipid Metabolism în „Nutrition in 1980", Ed. Allan R. L., New-York, 1981.
87. **Björntorp P.** — Obesity and Phisical Exercise in Relation to Glucose Tolerance and Plasma Lipids, în ibid., 43, 195—203.
88. **Berger M., Berchtold P., Kemmer F. W.** — Metabolic and Hormonal of Exercise in Diabetic Patients, în: „Hand-book of Diabetes Mellitus", M. Brownlee (sub red.), Garland S.T.P.M. Press. New York, vol. III, 1981.
89. **Levy R. I.** — Dechming Mortality în Coronary Heart Disease, Atherosclerosis, 1981, 312—325.
90. **Kritchevsky D.** — Pharmacology of Probucal, în „Diet and Drugs in Atherosclerosis", G. Nosada, B. Lewis, R. Paoletti, (sub red.), Raven Press, New York, 1980.
91. **Muntoni S.** — Effects of Biguanides on Lipid Metabolism, în ibid., 90, 115—121.
92. **Micheli H., Pometta D., Gustafson A.** — Procetofen in Four Type of Hyperlipoproteinemia, în ibid., 90, 97—102.
93. **Schwandt P.** — Effects of Bezafibrate on the Composition of VLDL in Types IV Hyperlipoproteinemia, Atherosclerosis, 1982, **42**, 245—249.
94. **Ehnholm Ch.** — Effect of Interferon on Plasma Lipoproteins and on the Activity of Postheparin Plasma Lipases, Atherosclerosis, 1982, 63—73.
95. **Grundy S. M.** (Editor) — Recommendations for Treatment of Hyperlipidemia in Adults, Circulation, 1984, 69, 5, 1 067 A—1 090 A.
96. **Hâncu N.** — Aterogeneza în practica medicală, Ed. „Dacia", Cluj-Napoca, 1985.

CAPITOLUL VII

TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI PURINELOR

HIPERURICEMIILE

Se poate considera patologică orice urecemie care depășește valoarea de 70 mg/l la bărbat și 60 mg/l la femeie, în medie 64 mg/l, concentrație peste care produsul mediu de solubilitate la pH-ul neutru al plasmei este depășit.

Baze fiziopatologice și etiopatogenice. Cantitatea de acid uric existentă în organism depinde pe de o parte de aportul și metabolismul purinelor, iar pe de altă parte de excreția de acid uric.

Aportul este în raport cu:

a) ingestia de purine: o cantitate mare de purine ingerată este urmată adesea de hiperuricemie și hiperuricurie;

b) catabolismul nucleoproteinelor celulare;

c) transformarea directă în acid uric a unei părți a purinelor sintetizate de organism, plecînd de la substanțe de care el dispune din abundență, indiferent de alimentație (glicocol, glutamină, acid aspartic, formiat etc.).

Pierderile de acid uric din organism au loc prin:

a) degradarea în intestin, grație bacteriilor intestinale, a unei cantități de acid uric de peste 200 mg/24 ore. O cantitate mică de acid uric este distrusă și la nivelul țesuturilor;

b) eliminarea prin rinichi a unei cantități de acid uric în jur de 450 mg/24 ore (la regim hipopurinic sau apurinic). Acidul uric este eliminat prin urină la omul sănătos în raport și cu valorile cantitative a purinelor ingerate. Acidul uric se găsește liber în plasmă și epurarea lui are loc prin filtrare glomerulară completă, urmată de reabsorbție tubulară completă și o secreție tubulară — acid uric definitiv din urină — care are loc în tubul distal.

Se poate vorbi de o hiposecreție tubulară atunci cînd raportul C_{AU}/FG (*clearance*-ul acidului uric/filtrarea glomerulară măsurată prin *clearance* la inulină sau manitol) este diminuat.

Secreţia tubulară de acid uric poate fi influenţată de creşterea acidului lactic, a acidului beta-hidroxibutiric sau de administrarea diureticelor, sulfamidelor, pirazinamidei, salicilatului de sodiu.

Cînd ajunge la o limită de concentraţie în lichidele organice, acidul uric precipită. Precipitat în ţesuturi — tofii gutoşi — el poate fi la un moment dat redizolvat. Straturile superficiale ale tofilor participă permanent la schimburile cu mediul organic, fapt care sugerează posibilitatea influenţării lor directe printr-o terapeutică corespunzătoare.

Hiperuricemiile sînt primare şi secundare:

1. *Hiperuricemiile primare* se întîlnesc la cca 3% din bărbaţii unei populaţii generale şi apar la începutul vîrstei adulte. La femei, această formă este mult mai rară. La 16—25% dintre hiperuricemicii idiopatici există un factor genetic. Aceste hiperuricemii pot fi determinate prin: exces de aport, exagerarea sintezei *de novo* a purinelor, eliminare renală şi intestinală insuficientă a acidului uric, distrugere insuficientă de acid uric în organism.

— Excesul de aport poate rezulta dintr-o alimentaţie excesivă în nucleoproteine sau alimente uricogene (alcool, lipide) (20% din cazuri după Ryckewaert). Catabolismul crescut al acizilor nucleici în ţesuturi produce de asemenea purine libere.

Hiperproducţia de acid uric este extrem de rară şi se manifestă în special prin sindromul Lesch-Nyhasi.

— Sinteza *de novo* crescută se datorează formării în exces a acidului inozinic, care poate duce fie la sinteza de acizi nucleici, fie, prin procese catabolice, la creşterea acidului uric. Cauzele biosintezei *de novo* a purinelor nu sînt cunoscute, dar au fost discutate următoarele posibilităţi:

- Creşterea disponibilului de 5-fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP). O perturbare a metabolismului glucozei poate duce la o creştere a ribozo-5-fosfatului şi implicit a PRPP; de asemenea absenţa enzimei HG-PRT-aza (hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferaza) stagnează sinteza acidului guanilic de la guanină şi a acidului ionizinic de la hipoxantină, fapt ce sporeşte PRPP.

- Creşterea disponibilului de glutamină care, în biosinteza purinelor, constituie primul substrat care reacţionează cu PRPP, conducînd la formarea de 5-fosforibozil-1-amină. Această reacţie este catalizată de enzima aminotransferaza (AT).

- Creşterea disponibilului de glutamat intracelular, fapt ce duce la glutamină şi, respectiv, la o hiperproducţie de purine.

- Deficitul de HG-PRT-ază (care deţine în metabolismul purinelor un rol important, ea fiind cea care catalizează reacţia dintre purinele libere hipoxantina, guanina, xantina şi PRPP — la acid inozinic).

Procesul prin care deficitul de HG-PRT-ază duce la hiperuricemie este după Kelly datorit: descreşterii utilizării PRPP — în procesul de sinteză a bazelor purinice libere; limitării formării acidului inozinic şi guanilic de la bazele purinice libere hipoxantina şi guanina; activării amidotransferazei prin creşterea concentraţiei de hipoxantină şi guanină.

- Dereglarea sistemului de control al purinosintezei *de novo*; acest control se face la nivelul amidotransferazei, a cărei activitate este inhibată atunci cînd produșii finali ai reacției — acidul inozinic, acidul adenilic și acidul guanilic — sînt sintetizați peste limitele fiziologice.

— Eliminarea renală insuficientă a acidului uric a fost admisă ca factor determinant în uricemia la gutoși prin unele defecte tubulare față de excreția uraților, tulburare socotită de unii ereditară. Se consideră că există gutoși normoexcretori și hiperexcretori de acid uric.

La circa 70—75% dintre gutoși, eliminarea de acid uric prin rinichi nu este crescută în raport cu hiperuricemia. Totuși, *clearance*-ul renal al acidului uric este mai mic. Foarte mulți dintre acești bolnavi prezintă litiază renală.

La cei 25—30% hiperexcretori, cu toată eliminarea mare de acid uric, nivelul uraților se menține ridicat și în ser, fapt ce implică o sinteză crescută de acid uric, explicabilă prin deficiența de HG-PRT-ază. *Clearance*-ul renal al acidului uric este apropiat de al normalului.

Eliminarea intestinală crescută, ca și distrugerea insuficientă de acid uric în organism sînt factori întîlniți la gutoși.

2. *Hiperuricemiile secundare* se întîlnesc în diverse situații patologice:

— catabolismul exagerat al nucleoproteinelor celulare întîlnit în poliglobulii, anemii hemolitice, sindroame mieloproliferative, mielom, leucoză mieloidă cronică, boala Paget, psoriazis, neoplazii etc., conduce la hiperproducție de acid uric endogen;

— supraalimentația, în general proteică și purinică în special;

— insuficiența renală cronică, boala polichistică renală, pielonefrita cronică etc.;

— hiperuricemia de origine medicamentoasă este întîlnită ca o consecință a administrării de diuretice (salidiuretice, mercuriale, acetazolamida), salicilat de sodiu, aspirină, tiodiazoli etc.;

— hiperacidogeneza tubulară în disfuncții ale tubilor renali;

— valori crescute ale acidului uric au fost găsite și în stările prediabetice la bărbați și la femeile cu diabet;

— cetoacidoze, în diabet, stări de inaniție.

GUTA

Guta rămîne și astăzi printre cele mai cunoscute manifestări clinice ale hiperuricemiei.

Etiopatogenie. Guta se întîlnește în diversele ei stadii în proporții ce variază după autori (de la 0,2—0,3% și 2—5% artropatii gutoase din totalul artropatiilor reumatismale după De Sèze și Ryckewaert pînă la 7% la Ruis Morano). În trecut, se întîlnea în special în rîndurile claselor bogate. Ameliorarea condițiilor alimentare infirmă azi multe din așa-zisele „gute familiale“, ea întîlnindu-se în cele mai deosebite straturi sociale în relație directă cu supraalimentația hiperproteică. În perioadele de criză alimentară, guta și hiperuricemia dispar aproape complet. Faptul însă că în Suedia și Finlanda cazurile de gută sînt mult mai rare decît în Anglia, vestul Europei, America de Nord a impus ideea prezenței unor factori genetici care, în condiții de mediu corespunzător, precipită apariția bolii. Guta se întîlnește mai frecvent la bărbați, putînd apare la orice vîrstă, dar în special la vîrsta adultă. La femei, apare mai rar (10—

15% din cazuri), mai frecvent după climacteriu, cînd uricemia crește uneori mult; sub această perioadă este mai des întîlnită la femeile obeze.

Profilul subiectului cu risc de gută este astfel descris: fiecare al doilea subiect este supraponderal; 70—100% din subiecți au o nefropatie uratică în momentul cînd apare primul acces de gută; 60—80% dezvoltă o hipertensiune arterială; un procent similar prezintă tulburări ale metabolismului lipidic și circa 60% din gutoși au o tulburare metabolică de tip diabetic (Seiler).

Se admite că există o anumită categorie de gutoși la care posibilitatea transmiterii unui defect genetic care stă la baza sintezei exagerate de acid uric (dereglarea mecanismului de control al sintezei purinelor *de novo*) s-ar găsi la originea maladiei. Aceste hiperuricemii idiopatice ar fi într-adevăr favorizate de condiții alimentare, de modul de viață, de lipsa de mișcare etc.; factorii menționați ar avea numai un rol secundar, declanșant, care determină boala la subiecți marcați biologic. Astfel frecvența hiperuricemiei în familiile gutoase este de 20—25% față de 5% cît este în populația generală. La aceștia, guta apare la 5% în raport cu 0,3% în populația generală. În cazurile familiale, există, după Kelly, o purinosinteză *de novo* accelerată datorită lipsei parțiale a HG-PRT-azei (care catalizează calea directă a reacției bazelor purinice cu 5-fosfo-1-pirofosfatul (PRPP) și anume catalizează reacțiile dintre guanină, hipoxantină și xantina cu PRPP ducînd la ribonucleotidele corespunzătoare: guanozinmonofosfat, inozinmonofosfat și xantinmonofosfat). Lipsa parțială a enzimei menționate constituie defectul de bază.

Modul de transmitere al factorilor genetici este încă nedeterminat.

Nici una dintre ipotezele menționate și nici cercetările actuale nu exclud importanța factorilor de mediu în evidențierea bolii și chiar în declanșarea unor perturbări metabolice.

Morfopatologie. În cursul gutei apar în țesuturi trei tipuri de procese: precipitări de cristale de urați de sodiu, leziuni tisulare și reacții tisulare. Cristalele de urat monosodic sînt aciculare, lungi, dispuse în smocuri și hidrosolubile (piesa pentru studiul microscopic trebuie fixată în alcool).

Leziunile tisulare constau în modificări coloide și mucoide dispuse în jurul depozitelor de urați și se datorează hidrolizei substanței fundamentale, a colagenului și cartilajului. Ca reacție la leziunile tisulare se constituie o barieră formată din celule inflamatorii și conjunctive similară cu reacția ce apare în jurul unui corp străin.

Sînt periclitate în special țesuturile braditrofe, care sînt cartilajul, discurile intervertebrale, pereții vaselor mari.

În stadii mai înaintate, se observă dispariții parțiale ale cartilajului și proliferări conjunctive care limitează mobilitatea articulară.

În țesuturile periarticulare, în părțile moi și în cartilajele urechii (helix, antehelix) se găsesc în circa 50% din cazuri tofi gutoși. Aceștia sînt granuloame formate din depozite de urați sfărîmicioase, cu reacție tisulară înconjurătoare. Au dimensiuni variate, de la un bob de mei pînă la un ou de găină și consistență variată. Depozitele de urați în tecile tendinoase și tendoane erodează fibrele tendinoase, care se pot rupe.

Faptul că articulațiile și elementele vecine lor sînt cel mai des sediul leziunilor uratice s-ar datora conținutului bogat al componentelor lor (cartilaj, sinovială, teci sinoviale) în mucopolizaharide acide legate de proteine bazice și deplasării lor din legătura cu proteinele de către acidul uric (în sensul unui proces de schimb de ioni). Prin aceasta ar apare nuclei de cristalizare care favorizează noi depuneri uratice.

La nivelul rinichiului, care este de obicei afectat înaintea articulațiilor și părților moi, depunerile de urați încep în tubii colectori și în piramide, în vecinătatea calicelor; ulterior, se constituie nefrita interstițială și apar concomitent și modificări vasculare.

În cadrul modificărilor renale din hiperuricemii trebuie făcută distincția între urmările precipitării de urați în parenchimul renal, care reprezintă nefropatia gutoasă propriu-zisă și urmările precipitării de urați în sistemul cavitar, care reprezintă litiaza urică.

Nefropatia interstițială gutoasă, formarea de calculi uratici și pielonefrita se pot influența reciproc sau completa.

Tabloul clinic. Clasic, se descriu patru stadii tipice ale gutei:

a) Hiperuricemia familială, egală cu predispoziția la gută, clinic asimptomatică;

b) forma acută de gută (atacul de gută);

c) faza dintre atacurile acute, cu sau fără simptome;

d) stadiul cronic de gută (accese recidivante, tofi, nefropatii).

Dacă se ia în considerație poziția patogenă a hiperuricemiei, manifestare obligatorie biochimică, dar nu suficientă — deși necesară — pentru definirea gutei, atunci se pot distinge, după Mugler, următoarele tipuri patologice;

a) Boli în care excesul de acid uric este cauză recunoscută și esențială:

— guta cu toate formele sale clasice;

— litiaza urică cu sau fără complicații renale.

b) Boli în care acidul uric intervine ca factor patogen predispozant sau agravant.

c) Boli în care hiperuricemia este numai coexistentă sau este secundară.

În contextul propus, se va folosi prima clasificare.

1. *Accesul acut de gută* se caracterizează clinic prin debutul brusc, de obicei în plină noapte (rareori spre dimineață sau în cursul zilei) cu toate semnele unei inflamații intense: durere violentă, insuportabilă, localizată cel mai frecvent articular (cca 80% din cazuri la articulația metatarsofalangiană a degetului mare). Articulația bolnavă este tumefiată, caldă, cu turgescența venelor, foarte dureroasă la cea mai mică mișcare sau atingere. Durerile se exacerbează noaptea și se ameliorează vizibil în cursul zilei. După o evoluție de circa 5—10 zile, criza se ameliorează și dispare, chiar în lipsa unui tratament specific. Ca manifestări de însoțire pot apărea: frisoane, febră, tahicardie, cefalee, greață, vărsături.

Etiopatogenia accesului acut de gută. Vîrsta cea mai frecventă de apariție ar fi decada a V-a la bărbați și a VI-a la femeie. Factori declanșatori și favorizanți ai atacului sînt: consumul crescut de purine, sinteza endogenă crescută de acid uric; eliminare urinară scăzută de acid uric; abuzul de alcool, băuturi acidulate cu acid carbonic; efortul fizic și rămînerea la pat timp îndelungat; microtraumatismele repetate; expunerea la frig și umiditate; reacții alergice; infecții acute; intervenții chirurgicale; surmenajul fizic și intelectual; cure termale; roentgenterapie.

Din punct de vedere chimic, factorii declanșatori ai accesului sînt fie creșterea bruscă a uricemiei peste 6,4 mg% (limita de solubilitate a acidului uric), care duce la precipitări de cristale în articulație, fie eliberarea în articulație de cristale preformate din tofii cartilaginoși sau sinoviali.

Prezența cristalelor de acid uric în lichidul articular determină o reacție inflamatorie acută, în lanț, care constă din: fagocitoza cristalelor de către polinucleare și includerea lor în fagozomi, fuzionarea fagozomilor cu lizozomii intraleucocitari care duce la eliberarea de enzime lizozomale (hidrolaze, fosfataze, glucuronidaze etc.), lizarea de către acestea a membranei fagolizozomilor, eliberarea din aceștia a cristalelor și a enzimelor în citoplasma polinuclearelor, distrugerea de către enzime a leucocitelor și reapariția, împreună cu enzimele, a cristalelor care reîncep din nou procesul. Enzimele lizozomale joacă deci rolul cel mai important: ele inițiază inflamația prin creșterea permeabilității capilare, prin lezarea mastocitelor cu eliberare de histamină și alți mediatori și prin stimularea imigrării de leucocite în articulație. Alături de enzimele lizozomale și urații, exercită direct o acțiune leucotactică și activează prin factorul Hagemann sistemul kalikreină-kinine, care la rîndul său provoacă creșterea permeabilității capilare și o leucodiapedeză; bradikinina este unul din factorii cei mai importanți ai durerii din artrite. După unii autori, la producerea accesului ar mai participa și sistemul complementului (C'_2, C'_3, C'_4).

Prodroamele atacului constau în tulburări generale sau locale ce preced criza cu peste 24 ore și dispar înainte de criză (iratibilitate, oboseală, insomnie, cefalee, constipație, anorexie, dureri gastrice, dizurie, poliurie, colică renală, frison, febră, crampe, tresăriri musculare etc.).

Dacă hiperuricemia este o condiție preliminară necesară, ea poate lipsi în timpul accesului.

În general, cu cît maladia cîștigă în durată, accesele se înmulțesc, prind și alte articulații, durează mai mult. Cu timpul, apar și forme extraarticulare și chiar viscerale: guta tendoanelor, a burselor, seroaselor și aponevrozelor; guta cutanată hipodermică acută sub formă de placarde dermohipodermice ale feței anteroexterne a gambei; flebită gutoasă, gută musculară; nevralgii gutoase etc. sau chiar gute viscerale (formă digestivă acută, formă pulmonară, cerebrală etc.), mult mai rare.

În situația ideală (tratament consecvent și îndelungat de scădere a uricemiei) primul acces trebuie să fie și ultimul.

2. *Perioadele dintre atacuri* sînt asimptomatice clinic, deși boala progresează dacă nu este corect tratată. Cu timpul crizele se îndesesc și trec progresiv spre stadiul cronic.

3. *Forma cronică* a gutei, astăzi mai puțin întîlnită, se caracterizează prin accese frecvente la intervale tot mai scurte și prin prezența tofilor gutoși la nivelul articulațiilor bolnave (guta tofacee a articulațiilor). Datorită concrețiunilor uratice, tofii depuși în țesutul osteoarticular deformează articulațiile. Forma cronică poate fi continuarea formei acute.

Artropatiile uratice se întîlnesc la picior, gleznă, genunchi, mînă, cot, pumn etc. Infiltrația uratică începe cu cartilajul articular, fiind prinse apoi sinoviala și extremitățile osoase precum și tendoane, teci sinoviale și burse. Depunerea de urați provoacă treptat leziuni degenerative ducînd la o artroză secundară, care determină distrugerea ulcerativă a cartilajului, cu proliferare condroosoasă marginală, formare de osteofite și adesea anchiloze fibroase. Infiltrarea uratică a sinovialei pare că se produce ulterior celei a cartilajului, provocînd o sinovită reactivă, care uneori, împreună cu cartilajul, duce la o anchiloză fibroasă, ca în poliartrita cronică reumatismală.

Guta cronică se manifestă cu dureri articulare permanente sau exacerbate de mișcări. Articulațiile sînt tumefiate și deformate.

Apariția artropatiilor gutoase se constată la aproximativ 50% din cazurile cronice. Ele sînt în raport direct cu vechimea bolii.

Tofii gutoși se datoresc depunerii de acid uric în țesutul mezenchimal. Depunerile se fac atît în părțile moi, cît și pe oase. Apariția și dezvoltarea lor decurg pe nesimțite la cel puțin 1/2 dintre gutoși. Apariția lor poate proceda chiar cu 1—2 ani prima criză acută de gută. Tofii părților moi sînt granuloame nodulare, provocate de precipitarea cristalelor de urați. Au dimensiuni variate, de la un bob de mei pînă la un ou de găină și consistența variabilă, de la forme moi pînă la forme pietroase. Pot suferi procese inflamatorii și atunci pot ajunge chiar pînă la ulcerație. Se întîlnesc mai ales localizați la articulația metatarsofalangiană la haluce, lobul urechii, cot, mînă etc.

La examenul radiologic, tofii osoși au un aspect chistic, iar articulația bolnavă poate prezenta diverse modificări: lacune, geode intra- sau epifizare, periferice, osteofitoză marginală, deformări importante.

Ceea ce trebuie remarcat în aspectul clinic al gutei cronice este, spre deosebire de artrita reumatoidă, asimetria articulațiilor bolnave.

Manifestările abarticulare ale gutei se întîlnesc sub forma atingerilor tendinoase (6—15% din cazurile de gută), ale aponevrozelor palmare și plantare, localizării musculare (mialgii difuze care cedează la tratamentul cu uricozurice), flebitei, arteriopatiei gutoase etc.

Complicațiile renale ale hiperuricemiilor se pot manifesta sub două aspecte:

— ca un accident evolutiv în cursul gutei;

— complicația renală este primul semn care pune în evidență prezența unei gute rămasă pînă atunci necunoscută.

Complicațiile renale cele mai frecvente ale hiperuricemiilor sînt litiaza urică și nefropatia interstițială.

Litiaza urică se întîlnește la 25% din cazurile cu gută articulară. La 1/3 din cazurile de litiază urică există o hiperuraturie. Litiaza urică poate să apară și fără prezența gutei articulare, uneori chiar cu valori normale ale uricemiei. Calculii uratici puri constituie 25% din totalitatea calculilor renali. Hiperuricemia poate favoriza și formarea de calculi de oxalați de calciu.

Factorul esențial în geneza litiazei urice este prezența pH-ului urinar acid (pH 5—5,5), care cedează greu la alcalinizarea urinei. Mecanismul acestei acidități urinare fixe nu este cunoscut.

Riscul formării de calculi crește cu nivelul uricemiei. La valori de acid uric între 5—7 mg%, formarea de calculi este întîlnită în 10% din cazuri, frecvența ei poate atinge 45% cînd valorile serice sînt între 9—11 mg%. Față de alți calculi urinari, calculii uratici prezintă pentru rinichi riscul crescut al unei infecții urinare, cu 25% mai frecvent decît la alți calculi.

Nefropatia interstițială gutoasă se întîlnește la 18—20% dintre gutoșii declarați. Orice hiperuricemie constituie un risc latent pentru rinichi. Spre deosebire de accesul acut de gută, care apare după ani sau zeci de ani de hiperuricemie, modificările renale se pot dezvolta rapid. Experimental, pe animal, ele apar după 24 ore de la inducerea unei hiperuricemii. Nefropatia poate să apară și în afara gutei manifestată clinic și în afara litiazei urice. Afectarea renală se manifestă prin proteinurie, leucociturie și uneori hematurie microscopică și se asociază adesea cu o hipertensiune arterială. Histologic, se manifestă ca o nefropatie interstițială cronică cu precipitări cristaline de urat de sodiu și cu scleroză intensă. Datorită riscului crescut, apariția unei proteinurii, hematurii, leucociturii și cilindrurii în condiție de pH acid urinar și a unei hipertensiuni, trebuie considerată ca traducînd o nefropatie gutoasă. Urmările tardive ale nefropatiei gutoase pot fi adesea litiaza renală, insuficiența renală, hipertensiunea renală. Dealtfel starea rinichiului este hotărîtoare pentru prognosticul gutei.

Nefropatii acute uratice, unele grave, cu insuficiență renală (oligoanurie) pot apare datorită unor creșteri mari acute de acid uric, în urma unor doze mari necontrolate de furosemid, la bolnavi cu leziuni preexistente renale.

Tratament. 1. *Tratamentul accesului gutos* nu are ca obiectiv scăderea hiperuricemiei, ci cuparea accesului și este indicat numai pe perioada duratei acestuia. El este cu atît mai eficace (indiferent de medicamentul folosit) cu cît este mai repede instaurat.

— Colchicina rămîne medicamentul de elecție pentru controlul atacului de gută, pentru care este folosită de peste 2 000 de ani. Ea inhibă proprietățile chemotactice ale leucocitelor, limitînd și reducînd reacția inflamatorie la cristalele de urat.

Pe cale orală, se administrează comprimate de 1 mg în doze regresive, pornind de la 4 mg în prima zi, 3 mg în a 2-a zi, 2 mg în a 3-a zi etc. În primele 4 ore se poate administra cîte 1 mg/oră, iar apoi 0,5 mg/oră sau 1 mg/2 ore.

Unii autori recomandă 0,5—0,65 mg colchicină administrată din oră în oră, pînă cînd durerea cedează, sau apar tulburări gastrointestinale (diaree). Nu se va trece însă de 6—8 mg/zi. Diareea poate fi stăpînită cu Tra Opii.

Efectul colchicinei începe după 6—10 ore și este complet după 12—48 ore. El este cu atît mai sigur și mai rapid cu cît tratamentul a fost început mai precoce (în primele ore).

Dozele nu vor fi scăzute prea rapid la minimum, ci în raport cu evoluția accesului. În general, fluxiunea articulară scade în 4—6—8 zile. Tratamentul se menține 2 săptămîni — 6 luni, pentru prevenirea unor accese ulterioare, cu doze de 1—2 mg în 24 ore.

Administrarea i.v. a colchicinei (2—3 mg) oprește în general atacul după cca 6 ore, iar dacă accesul continuă se mai poate injecta 1 mg. Injectarea i.v. are însă riscul de a produce necroze la locul de injecție și flebite.

— Fenilbutazona și derivatul său oxifenbutazona par să dea rezultate superioare colchicinei. Se administrează în doze de 500 mg—1 g pe zi, timp de 5—6 zile pe cale orală sau i.m. Este lipsită de toxicitatea gastrointestinală a colchicinei. Poate conduce însă, în unele cazuri, la hemoragii gastrointestinale, edeme etc.

— Indometacina, în doze de 50 mg administrată de 2—4 ori pe zi, este mai bine suportată.

Acțiunea fenilbutazonei și indometacinei nu este specifică pentru gută, ci se datorează în general suprimării răspunsului inflamator.

— Terapia cu ACTH sau corticoizi poate fi ocazional eficientă în obținerea unor rezultate, în atacurile severe repetate, rezistente la alte forme de tratament. Dozele sînt 40—50 U.I. ACTH, la 12 ore, i.m. sau de Prednison, 20—40 mg/24 ore peroral. Intreruperea terapiei cu cortizon poate fi urmată de reluarea atacurilor, de unde necesitatea administrării profilactice a colchicinei pe o perioadă de cîteva săptămîni după încetarea corticoterapiei. Terapia prelungită cu corticoizi în gută este contraindicată.

Deși unii autori consideră că agenții uricozurici (probenecid și sulfinpirazona), ca și inhibitorii xantinoxidazei (Allopurinol) ar fi eficienți în atacul de gută, introducerea acestor medicamente, care au rolul de a reduce concentrația serică a acidului uric, va fi amînată pînă ce au trecut manifestările acute.

În această perioadă, se indică repaus la pat, cu reducerea pe cît posibil a mișcării articulației bolnave, regim lacto-fructo-vegetarian hipocaloric și bogat în lichide (2—3 l/zi).

Dacă accesul dureros nu a fost suprimat sau cel puțin mult ameliorat la 48 ore de la instituirea unui tratament corect, diagnosticul trebuie revizuit sau căutată o eventuală complicație, de ex. o infecție a articulației. Eșecuri ale tratamentului pot apărea cînd acesta a fost început tîrziu (la cîteva zile de la începutul accesului).

2. *Tratamentul hiperuricemiilor și al gutei între crize* implică, în afară de tratamentul cauzal al bolilor hiperuricemiante, indicații dietetice și medicamentoase.

A. Regimul alimentar are un rol important și are ca obiectiv restricția alimentelor bogate în purine sau susceptibile de a se transforma în acid uric. Suprimarea completă a alimentației inhibă, printr-o creștere a hidroxibutiratului și acetoacetatului, eliminarea urinară de acid uric, așa încît chiar fără aport de purine uricemia poate crește și se pot declanșa accese acute de gută.

Regimul bolnavului va fi astfel alcătuit încît să nu depășească 200 mg de purine zilnic. Sînt interzise viscerele (ficat, rinichi), timusul.

— Regimul va fi hipolipidic (lipidele diminuă eliminarea de acid uric).

— Restricția calorică globală este indicată mai ales în cazurile cu obezitate. Normalizarea greutății poate scădea cu pînă la 2 mg% hiperuricemia.

— Se vor interzice bolnavului alimentele excitante, alcoolul, substanțele extractive, condimentele, picanteriile etc. Cafeaua și ceaiul (deși metilpurinele pe care le conțin nu se transformă în purine) sînt contraindicate în cantitate mare datorită acțiunii lor excitante pe S.N.C. Alcoolul crește sinteza endogenă de acid uric printr-un consum crescut de adeninnucleotizi și prin scăderea eliminării renale de acid uric datorită produșilor săi de degradare.

— Bolnavul va ingera o cantitate mare de lichide — peste 2 l în 24 ore pentru a mări *clearance*-ul uratic. Lichidele vor fi alcaline (sucuri de fructe), avînd în vedere că precipitarea uraților se face în mediu acid. Volumul urinei trebuie să fie minimum 2 l/zi, iar pH-ul între 6,4—6,8.

B. Tratamentul medicamentos în guta cronică se baza, pînă în urmă cu cîteva decenii, pe administrarea de colchicină în doze de 1 mg/zi pe perioade indefinite. Progresele ulterioare au schimbat concepțiile terapeutice în raport cu formele clinice de boală. În general, sînt reținute următoarele circumstanțe esențiale care necesită o terapeutică diferențiată: hiperuricemiile fără litiază urică; hipericemiile cu litiază urică și hiperuricemiile cu insuficiență renală.

Medicația la care se recurge pentru terapeutica diferențiată menționată este o medicație hipouricemiantă și medicația adjuvantă.

I. Medicația hipouricemiantă cunoscută astăzi este:

— Colchicina

— Uricozuricele:

- probenecidul (Benemid)
- sulfinpirazona (Anturan)
- derivații de benzofurani: benziodarona, benzarona (Amplivix, Fragivix) și benzbromarona.

Aceste substanțe scad uricemia prin creșterea eliminării urinare de acid uric, acționînd la nivel tubular, fie opunîndu-se reabsorbției, fie crescînd secreția de acid uric. Folosirea lor trebuie asociată cu ingestia unor cantități abundente de lichide și cu neutralizarea pH-ului urinar. Ele sînt mai puțin indicate în hiperuricemiile datorite unei hiperproducții de urați, deoarece uricosuricele crescînd mult eliminarea de urați, deja crescută în aceste cazuri, pot duce la precipitări în tubi, în unele cazuri ajungîndu-se la o anurie. Consumul crescut de alcool poate scădea efectul uricosuricelor.

— Uricostaticele sau modificatorii metabolici sînt de 3 tipuri:

- Acidul orotic, sau acidul uracilcarboxilic (orotenic) blochează intrarea glicocolului în ciclul scurt care duce la formarea de acid uric.

- Inhibitorii xantinoxidazei și deci ai sintezei de acid uric sînt cei mai folosiți; ei sînt reprezentați prin parametaboliți ai oxipurinelor: Allopurinol (hidroxipirazolopiramidina sau H.P.P., prezentată și sub numele de Zyloric sau Milurit) și Tiopurinol (mercaptopirazolopirimidina); ei scad uricemia fără a modifica uricuria și cresc în schimb eliminarea urinară de xantină și hipoxantină, care sînt mai ușor solubile decît acidul uric. Dozele variază de la 100—400 mg zilnic; doza unică zilnică de 100 mg este suficientă pentru a menține acidul uric sanguin scăzut. Ca efecte secundare, sînt semnalate în 10% din cazuri exanteme, a căror frecvență diminuă cu reducerea dozei. Sînt contraindicați în sarcină și în cursul alăptării.

• Uratoxidaza (8129 CB), substanță extrasă din *aspergillus flavus*, este o enzimă uricolitică, comportîndu-se ca uricazele care la unele animale conduc la alantoină. Are cel mai puternic efect hipouricemiant cunoscut pînă astăzi. Uricuria scade într-o proporție mai mică. Crește în schimb eliminarea de alantoină, produsul de degradare al acidului uric. În ciuda naturii sale proteice, uratoxidaza nu suscită formarea de antienzime. Dezavantajul său este datorit faptului că se administrează numai pe calea parenterală. Dozele folosite sînt în jur de 1 000 U./zi (500—1 000 U./zi).

II. Medicația adjuvantă constă din:

— Antiinflamatorii care diminuă procesul congestiv. Fenilbutazona se administrează 800 mg în prima zi, 600 mg în a 2-a zi, 300 mg în a 3-a zi (după mese). Se va continua 6—8 zile. Indometacin, Brufen se folosesc în doze de 50 mg×3 pe zi, 6—8 zile. Cortizonul, deși stimulează catabolismul proteic, crește în paralel uricuria.

— Stimulatoarele excreției renale, crescînd diureza și diluția urinei, scad concentrația uraturică, facilitînd astfel excreția glomerulară.

— Adjuvantele solubilizării previn precipitările de cristale (așa cum sînt dietilendiamina și sărurile de litiu) și corectează pH-ul urinar.

Indicații terapeutice. 1. În hiperuricemiile asimptomatice, tratamentul se va conduce după gradul de probabilitate de apariție a gutei sau a litiazei renale, care este în funcție de valorile uricemiei (peste 10 mg%, posibilitatea sigură de acces de gută în 100% din cazuri și de litiază urică în 50% din cazuri) și de anamneza familială.

Conduita practică este, în genere, următoarea:

— Uricemia peste 9 mg% impune un tratament medicamentos.

— Dacă există și antecedente familiale, tratamentul se va începe de la valorile de 8 mg% a uricemiei.

— În lipsa unei anamneze familiale, uricemiile sub 9 mg% se tratează numai dietetic.

— Hiperuricemiile consecutive unei producții crescute de acid uric, cu eliminări urinare mari de acid uric vor fi tratate medicamentos, chiar dacă sînt temporare (de ex. în cursul terapiei cu citostatice sau cu raze X), din cauza riscurilor de complicații (nefropatia urică, litiază renală, anurie acută).

În toate situațiile enumerate, tratamentul dietetic este obligatoriu, dar el sigur nu poate normaliza hiperuricemia.

Alegerea dozei de medicament se face după cum se urmărește numai normalizarea uricemiei sau, în caz că există și depozite uratice tisulare, topirea lor.

În primul caz, nu este necesar ca uricemia să fie scăzută sub 5,5 mg%; în al doilea caz se vor da doze mai mari cu scopul ca uricemia să fie readusă la concentrația medie normală de 4,5 mg%.

Allopurinolul se pretează cel mai bine pentru tratamentul de durată al hiperuricemiei. Tratamentul se începe cu o doză de 300 mg/zi și dacă după două săptămîni uricemia nu ajunge la 4 mg% se modifică corespunzător regimul alimentar. Dozele necesare variază între 200—900 mg/zi, dar de cele mai multe ori între 200—400 mg/zi. Dacă tratamentul este corect instituit și urmat, valorile crescute de acid uric revin la normal.

accesele de gută dispar, iar tofii gutoși se reduc uneori pînă la dispariție. Allopurinolul împiedică și formarea calculilor uratici, iar unii existenți pot dispare în cursul tratamentului. Este mai puțin evidentă modificarea prin tratament a unui „rinichi gutos".

În ce privește interacțiunile medicamentoase, dacă se administrează concomitent 6-mercaptopurină sau azathioprină, care sînt și ele metabolizate de xantinoxidază, doza acestora va fi redusă cu 25% pentru a evita acumularea lor. Administrarea concomitentă de anticoagulante dicumarinice impune urmărirea atentă a activității protrombinei (t. Quick).

Unii autori (Mertz, 1983) propun asocierea unui uricozuric (benzbromaron, 20 mg) cu un uricostatic (Allopurinol, 100 mg) (Allomaron, Acifugan), o dată pînă la de trei ori pe zi, care prin efect aditiv ar da rezultate superioare administrării numai a uneia din cele două substanțe.

Conduita de respectat depinde și de intensitatea hiperproducției urice (hipoproducția masivă din unele hemopatii). În aceste cazuri, se pot folosi și alte asocieri terapeutice: uratoxidaza (1 000 U./zi) cu uricozurice (Anturan, Amplivix, în doze de 200—300 mg zilnic) în cură prelungită cu supravegherea însă a acidului uric sanguin și urinar. Pentru normalizarea *pool*-ului de acid uric și topirea tofilor, tratamentul trebuie să tindă la scăderea uricemiei în jur de 4,5 mg%. O asociere utilă și bine tolerată în acest scop este administrarea de 100 mg Allopurinol+20 mg benzbromaron pe zi (Matzkies, 1983).

2. Hiperuricemiile cu litiază urică vor fi tratate numai cu modificatori metabolici.

Uratoxidaza va fi folosită în doze de 1 000 U./zi timp de 15—20 zile, fiind urmată de un derivat pirazolopirimidinic (Allopurinol) pe cale orală în doză continuă (100—400 mg zilnic).

Dacă uricemia este foarte ridicată, iar uricuria oscilează în limite superioare normalului, se administrează și dizolvanți urici (dietilendiamina), concomitent cu un alcalinizant (bicarbonat de sodiu, lactat de sodiu). Se poate recurge și la diuretice vegetale (ceaiuri preparate din fruct de ienupăr, coada calului, cozi de cireșe, mătase de porumb, care provoacă o diureză apoasă utilă pentru diluarea urinei). În plus, este indicată cura hidrominerală (Olănești — izvorul 2), o dată sau de două ori pe an. Cînd uricemia scade la 65—70 mg/l, iar uricuria la 100 mg/24 ore se pot da și uricozurice (benziodaronă — Amplivix) în doze de 400—600 mg *per os*, zilnic timp de 5—6 zile, după care se poate continua cu 50—100 mg pe zi, timp îndelungat.

3. *În hiperuricemiile cu insuficiență renală* care cuprind formele cu leziuni parenchimatoase renale tratamentul de elecție este reprezentat de modificatorii enzimatici, care scad uricemia reducînd travaliul de filtrare glomerulară. Se va administra uratoxidază în doze de 1 000 U./zi timp de 6—8 zile. Cînd uricemia ajunge la normal, se va continua cu Allopurinol în doze continui, prelungite, între 100—300 mg zilnic).

Hiperuricemiile acute cu insuficiență renală sînt reversibile prin dializă care scade repede hiperuricemia.

Pentru prevenirea nefropatiei uratice sînt utile măsuri dietetice și normalizarea greutății corporale.

BIBLIOGRAFIE — Hiperuricemiile

1. **Beenken O.** et al. — Comparative biochemical studies in asymptomatic hyperuricemia and manifest gout with special reference to renal change, Z. Gesammte Inn. Med., 1981, 36 (9), 294—298.
2. **Brunding P.** et al. — Stress and risk of uralith formation I. The influence of stress on lithogenous urinary substances (author's transl.). Urol. Int., 1981, 36 (3), 199—207.
3. **Duffy W. B.** et al. — Management of asymptomatic hyperuricemia, J. A. M. A., 1981, 246 (19), 2 215—2 216.
4. **Kelly V. N.** — J. Lab. Clin. Med., 1971, **77**, 33.
5. **Lattanzi A.** — Pathogenesis and therapy of nitrogen catabolism disorders hyperazotemia versus hyperammonemia versus hyperuricemia, Clin. Ter., 1981, **97** (5), 441—465.
6. **Rădulescu I.** — Hiperuricemii, Ed. Med., 1976.
7. **Raina M. Ketal** — Birth order and uric concentrations, Biol. Psychol., 1980, 11 (3—4), 257—259.
8. **Rapado A.** — Advances in the treatment of gout and hyperuricemia, Rev. Clin. Esp., 1981, **161** (4), 269—273.
9. **Rehman A.** et al. — Serum and urinary uric acid in relation to age and sex, J. A. M. A., 1980, (11), 242—244.
10. **Khachadurian A. K.** — Hyperuricemia and gout an update, Am. Fam. Physician, 1981, (6), 143—148.
11. **Ryckewaert A.** et al. — Cah. Med., 1971, 12, 604.
12. **Ruiz Torres A.** et al. — Uricemia and uric acid quantities in urine under unbalanced diet, Aktuelle Gerontol., 1981, (4), 129—131.
13. **Sèze De S., Ryckewaert A.** — La Goutte, Masson et Cie, Paris, 1963.
14. **Surian M.** et al. — Urinary excretion of uric acid in patients with calcium nephrolithiasis, Minerva Nefrol., 1981, **93**, 6.
15. **Williams E. B.** et al. — Allopurinol and diuretic induced hyperuricemia, Lancet, 1980, (4), 385—390.
16. * * * — Hyperurikämie, die unterschätzte Stoffwechsel Krankheit, 2, Ther. Woche, 1984, **37**, 2 598—2 600.

XANTINURIA

Xantinuria este o eroare de metabolism rară, caracterizată prin excreția de xantină ca cel mai important produs terminal al metabolismului purinelor și prin tendința de a forma calculi xantinici.

Afecțiunea se datorează deficienței de xantinoxidază și este determinată genetic, deși aceasta nu este pe deplin stabilită.

Patogenie. Defectul metabolic în xantinurie rezidă într-o deficiență importantă a activității xantinoxidazei, enzimă ce se găsește la om în special în ficat, intestinul subțire și în măduva osoasă. Cea mai importantă reacție catalizată de xantinoxidază este dehidrogenarea aerobă a hipoxantinei în xantină și a xantinei în acid uric (1).

La mamifere, xantina este singurul precursor al acidului uric. La rîndul său, xantina are ca precursori imediați hipoxantina, guanina și xantozina (fig. VII.1), dar cei mai importanți par a fi primele două, prezente aproximativ în părți egale în formarea de xantină. Xantina este formată din hipoxantină prin xantinoxidază și din guanină prin guanază. Atît oxidarea hipoxantinei, cît și determinarea guaninei sînt ireversibile.

Datorită deficienței în xantinoxidază, xantina devine principalul produs terminal al metabolismului purinelor în locul acidului uric. În xantinurie, oxipurinele urinare sînt constituite din 70% xantină și 30% hipoxantină (2). Preponderența xantinei în xantinurie poate fi atribuită unei activități reziduale enzimatice față de hipoxantina aflată în exces, unui rol mai mare al guaninei decît al hipoxantinei ca precursor al xantinei sau, în sfîrșit, unei reutilizări mai mari a hipoxantinei față de xantină sau guanină prin alte căi metabolice. Cantitățile reduse de acid uric din plasmă și din urină provin din xantină datorită acțiunii unor urme de xantinoxidază.

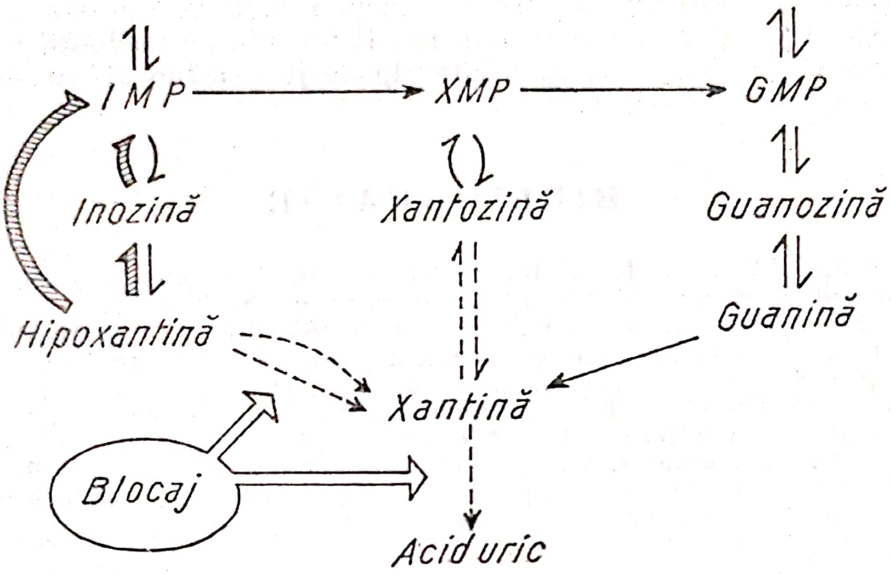


Fig. VII.1 — Sumarul căilor metabolice generatoare de xantină și poziția blocajului metabolic prin deficit de xantinoxidază (după 1).

Plasma normală conține aproximativ 0,3 mg oxipurine/dl, din care hipoxantina este componentul major.

Excreția urinară normală zilnică este în medie de 6,1 mg pentru xantină și de 9,7 mg pentru hipoxantină (3). Bazele oxipurinice nu sînt reabsorbite în tubii renali prin mecanismul de reabsorbție cunoscut pentru acidul uric. Din acest motiv, *clearance*-ul hipoxantinei și xantinei este de 3—5 ori mai mare decît cel al uratului (între 15—40 ml/minut, la om).

În xantinurie, s-a pus în evidență un *clearance* renal crescut pentru oxipurine (2; 4), care trebuie interpretat nu ca o anomalie renală ci ca un răspuns renal normal la o creștere importantă a oxipurinelor serice.

Tabloul clinic. Manifestările clinice se datoresc prezenței de calculi xantinici renali, întîlniți la unul din trei bolnavi. Ei sînt foarte rari, frecvența pe 10 000 calculi fiind de 1 pentru calculii xantinici puri și 3 pentru calculii micști (1; 5).

Litiaza xantică apare la diferite vîrste, în 3/4 din cazurile la bărbați. Două treimi din calculii xantinici sînt „puri“, iar o treime „micști“, care pe lîngă xantină conțin de obicei acid uric, oxalat de calciu sau fosfat de calciu. Calculii xantinici sînt lamelari, netezi, rotunzi sau ovali, cenușii-gălbui, fragili, radiotransparenți.

Nu toți purtătorii de calculi xantinici au o deficiență în activitatea xantinoxidazei, dar excreția xantinei este crescută în toate cazurile.

Tratament. Cazurile de xantinurie sînt descoperite incidental sau cu ocazia unei litiaze urinare cu alterarea funcției renale.

Se recomandă în toate cazurile o ingestie crescută de lichide pentru menținerea unui volum urinar crescut. Intrucît xantina are o solubilitate scăzută în soluțiile acide, s-a indicat folosirea în unele cazuri a unor substanțe alcaline administrate oral, cum ar fi bicarbonatul și citratul de sodiu în cantități mici (2—3 g), apele minerale alcaline. La pacienții cu deficit de xantinoxidază, întrucît purinele din hrană contribuie la sporirea sarcinei de a excreta xantina, se recomandă limitarea acestora în dietă.

Metilxantinele (cofeina, teofilina) pot fi folosite de pacienții cu xantinurie, întrucît ele sînt mult mai solubile decît xantina și nu sînt metabolizate de xantinoxidază (1).

BIBLIOGRAFIE

1. **Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S.** — The Metabolic Basis of Inherited Disease, Mc. Graw-Hill Book Company, N-Y, 1966.
2. **Engelman K., Watts R. W. E., Klineberg J. R., Sjordsma A., Seegmiller J. E.** — Clinical, physiological and biochemical studies of patients with xantinuria and pheochromocytoma, Am. J. med., 1964, 37, 839.
3. **Weissmann B., Bromberg P. A., Gutman A. B.** — The purine bases of human urine, J. Biol. Chem., 1957, 224, 423.
4. **Dickinson C. J., Smellie J. M.** — Xantinuria, Brit. Med. J., 1959, 2, 1 217.
5. **Zech P.** — Nature et mode de formation des calculs dans les cavités excrétoires des reins, Rev. du Prat. 1968, XVIII, 3 231.

CAPITOLUL VIII

PORFIRIILE

Definiție. Porfiriile (gr. „porphyra“ — purpură) sînt boli metabolice produse de defecte enzimatice — înnăscute ori dobîndite — în procesul de biosinteză a hemului și sînt caracterizate prin supraproducția, acumularea și eliminarea unor compuși porfirinici și precursori ai acestora.

Date generale. Porfiriile au fost împărțite (Watson și Schmid) în două grupe principale: porfirii eritropoietice și porfirii hepatice, după localizarea erorii metabolice, la care se adaugă o a treia grupă, a porfiriilor secundare sau simptomatice. Fiecare tip separat de porfirie din cadrul unei grupe este caracterizat prin acumularea și excreția unui anumit metabolit porfirinic, fenomen determinat de deficiența unei anumite enzime (10; 13).

Porfiriile eritropoietice se întîlnesc rar sau foarte rar. În schimb porfiriile hepatice sînt semnalate mai frecvent. Astfel, porfiria acută intermitentă a fost descrisă pe toate continentele. Există zone geografice, cum ar fi nordul Suediei, unde frecvența sa este mare: 1 caz la 1 000 locuitori (2). Predomină la femei și la vîrste relativ tinere. Porfiria cutanată tardivă este, poate, cea mai răspîndită formă, deși incidența sa reală nu poate fi evaluată cu siguranță (10).

În general, formele eritropoietice apar la copii, cele hepatice mai ales la adulți, iar cele simptomatice la orice vîrstă (12).

Patogenie. Porfirinele sînt pigmenți tetrapirolici, larg răspîndiți în natură (sub formă de derivați ai etioporfirinelor de tipul I și mai ales de tipul III). Principala lor proprietate chimică este capacitatea de a se uni cu metalele, cum ar fi fierul, magneziul, zincul și cuprul, formînd compuși metaloporfirinici neionizabili (2). Astfel, prin adăugarea unui atom de fier bivalent la molecula protoporfirinei, apare hemul, care reprezintă gruparea prostetică a pigmenților respiratori (hemoglobină, mioglobină, citocromi, citocromoxidază, peroxidază, catalaze etc.). În afara intervenției în procesele respiratorii, porfirinele au încă multe alte implicații fiziologice. O mențiune deosebită merită efectul fotosensibilizant, mediat probabil prin formarea de oxigen molecular, care antrenează fenomene distructive, cum ar fi peroxidarea lipidelor din membranele lizozomale și deci alterarea acestor membrane.

Biosinteza și metabolismul compușilor porfirinici sînt înfățișate în fig. VIII.1. Din 8 molecule de succinil-CoA (metabolit care poate fi preluat din ciclul Krebs) și din 8 molecule de glicocol (glicină) se formează — prin intermediul ciclului Shemin — 8 molecule de acid delta-aminolevulinic (AAL). Enzima ce intervine în această sinteză este AAL-sintetaza. Reacția se petrece în mitocondrii. În continuare, din 8 molecule de

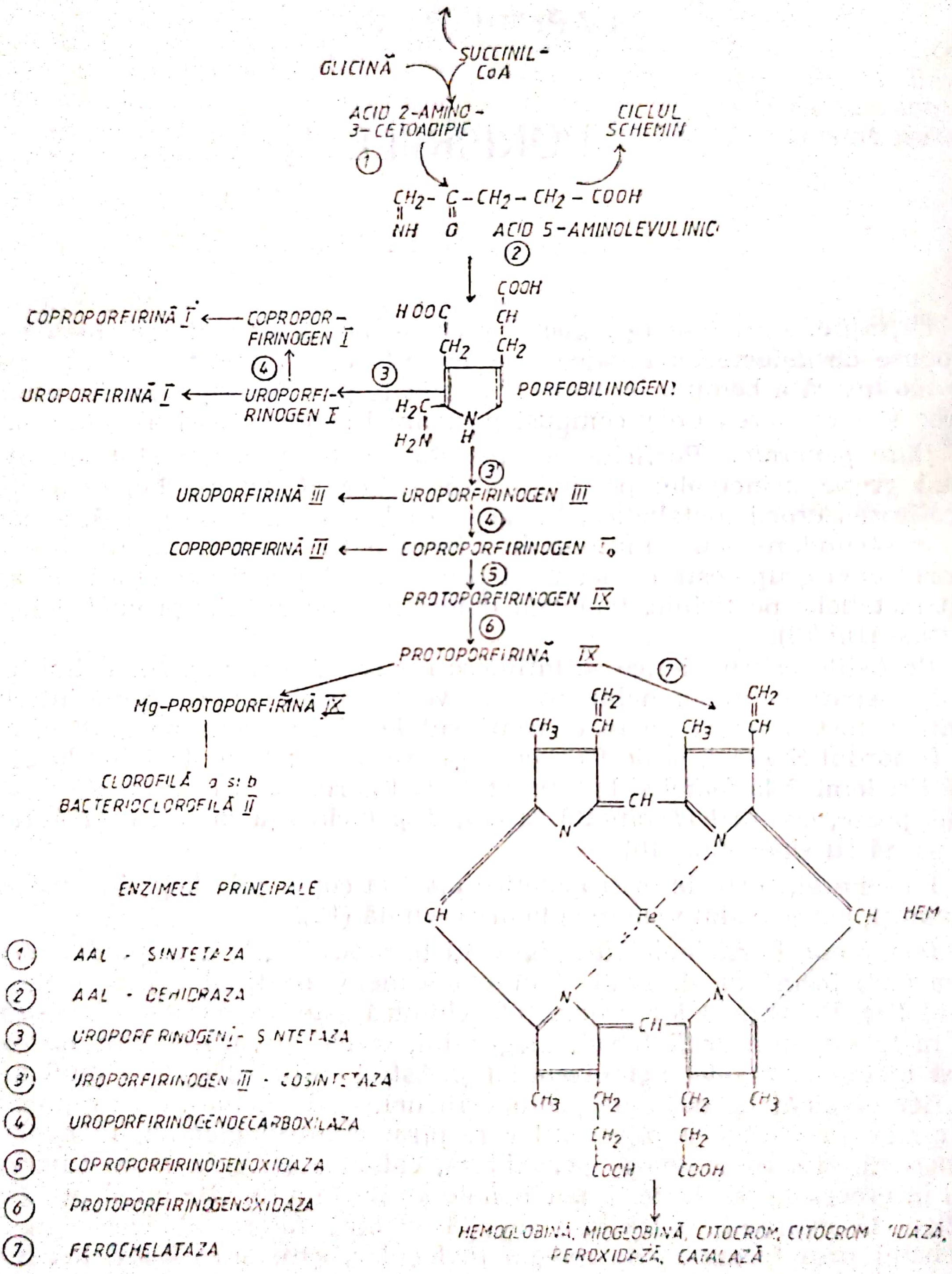

GLICINĂ
SUCCINIL-CoA
ACID 2-AMINO-3-CETOADIPIC
CICLUL SCHEMIN
①
$CH_2-C-CH_2-CH_2-COOH$
NH O
ACID 5-AMINOLEVULINIC
②
COPROPORFIRINĂ I
COPROPORFIRINOGEN I
④
③
UROPORFIRINĂ I
UROPORFIRINOGEN I
HOOC
COOH
CH
CH_2
CH_2
PORFOBILINOGEN
H_2C
H_2N
N
H
③
UROPORFIRINĂ III
UROPORFIRINOGEN III
④
COPROPORFIRINĂ III
COPROPORFIRINOGEN
⑤
PROTOPORFIRINOGEN IX
⑥
PROTOPORFIRINĂ IX
⑦
Mg-PROTOPORFIRINĂ IX
CLOROFILĂ a și b
BACTERIOCLOROFILĂ II
CH_2
CH
CH_3
CH
N
Fe
HEM
CH_3
CH_2
CH_2
COOH
HEMOGLOBINĂ, MIOGLOBINĂ, CITOCROM, CITOCROM OXIDAZĂ, PEROXIDAZĂ, CATALAZĂ
ENZIMELE PRINCIPALE
① AAL - SINTETAZA
② AAL - DEHIDRAZA
③ UROPORFIRINOGEN I - SINTETAZA
③' UROPORFIRINOGEN III - COSINTETAZA
④ UROPORFIRINOGENDECARBOXILAZA
⑤ COPROPORFIRINOGENOXIDAZA
⑥ PROTOPORFIRINOGENOXIDAZA
⑦ FEROCHELATAZA

Fig. VIII.1 — Biosinteza și metabolismul porfirinelor.

AAL se formează 4 molecule de porfobilinogen, cu ajutorul enzimei AAL — dehidraza (unii autori vorbesc de „porfobilinogen sintetază“). Porfobilinogenul este primul compus cu structură pirolică. Condensarea a 4 molecule din acest metabolit, cu ajutorul uroporfirinogen I-sintetazei, duce la uroporfirinogen I; pentru generarea uroporfirinogenului III ar interveni uroporfirinogen III-cosintetaza. Trecerea spre coproporfirinogen este catalizată de uroporfirinogen-decarboxilază, iar cea spre protoporfirinogen IX de coproporfirinogen-oxidază. Protoporfirina IX este formată cu ajutorul protoporfirinogenoxidazei.

În ceea ce privește reglarea cantitativă a porfirinogenezei, există unele diferențe între țesuturi (10). Se admite rolul însemnat al AAL-sintetazei care are acțiune limitativă (printr-un mecanism de *feed-back*, împreună cu hemul). Acest mecanism este foarte bine exprimat la nivelul ficatului. În măduva osoasă, intervin și alți factori care țin de procesul complex al diferențierii eritroide.

După parcurgerea ciclului metabolic și exercitarea diferitelor funcții, porfirinele se elimină din organism prin urină, bilă și ficat. În mod normal, aceste eliminări sînt mici. Ele sporesc considerabil în condiții patologice. În formele ereditare, putem considera că este vorba de o mutație la nivelul genelor structurale sau reglatoare, ce răspund de sinteza enzimei respective (1; 12). Transmiterea anomaliei se face autozomal, fie recesiv, fie dominant (tabelul VIII. 1.). S-a mai sugerat că unele din tipurile rare, neclasificate, de porfirie ar putea fi forme homozigote ale unor tipuri mai frecvente, cu condiția ca mutația responsabilă să ducă la reducerea și nu la abolirea activității enzimatice (6). Tulburarea rară și „perechea“ ei mai frecventă ar putea astfel rezulta din activitatea redusă a unei aceleași enzime, dar în grade diferite. De pildă, pacienții cu porfirie hepatoeritropoietică ar putea fi homozigoți pentru gena care cauzează porfiria cutanată tardivă, întrucît s-a găsit și la ei o deficiență de uroporfirinogen-decarboxilază.

În formele dobîndite, tulburarea enzimatică se datorează unor factori exogeni (substanțe toxice, medicamente, hormoni, alte boli etc.). Astfel de factori pot interveni în sens declanșator și în porfiriile ereditare.

Deficiențele enzimatice se soldează cu producerea în exces a diferiților metaboliți porfirinici, din care o parte este eliminată prin căile de excreție, iar alta se acumulează în celulele organismului. Dintre acestea, unele cum sînt celulele nervoase și cele ale pielii sînt deosebit de sensibile și suferă alterări importante, fapt ce explică de ce fenomenele de demielinizare și cele de fotosensibilitate stau la baza principalelor manifestări clinice.

Forme clinice. Porfiriile eritropoietice cuprind mai multe forme, în care metabolismul porfirinic este perturbat predominant la nivelul eritroblaștilor din măduva osoasă.

Porfiria eritropoietică congenitală (boala Günther; uroporfiria eritropoietică; porfiria congenitală fotosenzitivă) este o afecțiune foarte rară; nu s-au semnalat pînă în prezent mai mult de 100 cazuri. Deficiența enzimatică nu este în întregime elucidată, dar pare să fie vorba de un dezechilibru funcțional între activitatea uroporfirinogen I-sintetazei și cea a uroporfirinogen III-cosintetazei, care se soldează cu o supraproducție de uroporfirină I. De aceea, uroporfirina I și coproporfirina I se

Tabelul VIII.1

Principalele particularități ale porfiriilor (modificat după Meyer, 1980)

Caracteristici			Porfiria eritropoietică congenitală	Protoporfiria	Porfiria intermitentă acută	Coproporfiria ereditară	Porfiria variegata	Porfiria cutanată tardivă
Enzima deficitară			Uroporfirinogen I-sintetaza și/sau Uroporfirinogen III-cosintetaza (?)	Ferochelataza	Uroporfirinogen I-sintetaza	Coproporfirinogen-oxidaza	Protoporfirinogen-oxidaza sau Ferochelataza (?)	Uroporfirinogen-decarboxilaza
Transmitere genetică			Autozomală recesivă	Autozomală dominantă	Autozomală dominantă	Autozomală dominantă	Autozomală dominantă	Autozomală dominantă
Țesutul interesat			Celule eritroide	Celule eritroide și ficatul	Ficatul	Ficatul	Ficatul	Ficatul
Aspecte clinice		Fotosensibilitate	Da	Da	Nu	Rară	Da	Da
		Dureri abdominale, sindrom neuropsihiatric	Nu	Nu	Da	Da	Da	Nu
Laborator	Celule roșii	Uroporfirina	+++	N	N	N	N	N
		Coproporfirina	++	+	N	N	N	N
		Protoporfirina	(+)	+++	N	N	N	N
	Urină	AAL	N	N	(+++)	(+++)	(+++)	N
		Porfobilinogen	N	N	(+++)	(+++)	(+++)	N
		Uroporfirină	+++	N	++	+	+	+++
		Coproporfirină	++	(+)	N	++	++	+
	Fecale	Coproporfirină	+	(+)	N	+++	+	(+)
		Protoporfirină	+	++	N	+	+++	N

Legenda:
N, Normal
+, Ușor crescut
++, Moderat crescut
+++, Intens crescut
(+), Crescut doar la unii pacienți
(+++), Frecvent crescut doar în cursul atacurilor acute

acumulează și sînt excretate în cantități mari. Boala are transmitere autozomală recesivă.

Eliminarea unei urini de culoare roșie sau roz este observată încă din primele zile de viață. Pe primul plan, se situează manifestările de fotosensibilitate cutanată (fotodermatoză): pe regiunile descoperite (față, mîini etc.) apar eriteme, bule, ulcerații, care provoacă cicatrice mutilante care pot duce la distrucții cartilaginoase și osoase la urechi, nas, degete. Se mai constată pigmentare, hipertricoză, eritrodonție (fluorescență roșie-purpurie în lumina ultravioletă a dinților prin depuneri de cristale de porfirină în dentină), splenomegalie și semne de anemie hemolitică. În măduva osoasă, se constată o hiperplazie a eritropoiezei, cu fluorescență roșie a unor eritroblaști (porfiroblaști). În urină, se găsesc cantități mari de uroporfirină I și de coproporfirină I.

Boala evoluează cronic, putîndu-se ajunge la mutilații, orbire, anemie hemolitică severă, infecții.

Profilaxia constă în evitarea strictă a expunerii la lumină a tegumentelor (mînuși, pălărie etc.) și, în cazurile grave, activitate în timpul nopții.

Tratamentul se limitează numai la măsuri simptomatice. Au fost comunicate uneori ameliorări remarcabile după splenectomie, care reducînd degradarea eritrocitelor, respectiv sinteza hemului, limitează formarea de porfirine patologice (uro- și coproporfirină I).

Protoporfiria (portoporfiria eritropoietică sau protoporfiria hepatoeritropoietică) a fost inclusă în grupul formelor eritropoietice, dar există argumente în favoarea considerării ei ca o formă mixtă hepatoeritropoietică. Are transmitere autozomală dominantă și pare să fie datorată deficienței de ferochelatază; s-au descris însă și alte defecte enzimatice (6).

Se constată o creștere marcată a protoporfirinei libere în celulele eritroide. Pe plan clinic, predomină manifestările de fotosensibilitate cutanată, mai puțin intense ca în boala Günther și fără tendință mutilantă. Ele apar sau sub forma unei fotodermatite eczematoase sau a unei fotodermatite urticariene colinergice, în care modificările cutanate recidivante au ca urmare formarea de hiperkeratoze pelagroide.

Nu există modificări hematologice, cu excepția unei fluorescențe roșii prezentă la unele eritrocite și eritroblaști. Caracteristică este creșterea protoporfirinei libere eritrocitare de mai mult de 100 ori față de normal. Protoporfirina este crescută și în plasmă și în fecale, dar eliminarea ei urinară este normală. Toate porfirinele aparțin tipului izomeric III. La unii pacienți, se observă tendință la litiază biliară și la coafectare hepatică. Tratamentul este simptomatic și preventiv (evitarea expunerii la lumină intensă).

Coproporfiria eritropoietică se caracterizează prin fenomene de sensibilitate cutanată la lumină (edeme, prurit, senzație de arsură în special la față și la mîini) și creșterea coproporfirinei III eritrocitare de pînă la 200 ori față de normal (2; 13).

Eliminarea urinară de acid delta-aminolevulinic este ușor crescută. Tratamentul este simptomatic.

Porfiria eritropoietică lentă este discutabilă ca entitate; produce manifestări tegumentare atenuate; în celulele seriei roșii se găsește mai ales coproporfirină I (2).

Porfiriile hepatice cuprind formele în care perturbarea metabolismului porfirinic predomină la nivelul ficatului. Trei dintre ele (porfiria acută intermitentă, coproporfiria ereditară și porfiria variegata) au o serie de aspecte comune.

Porfiria acută intermitentă (piroloporfiria) este una din formele cel mai des întîlnite din tot grupul porfiriilor. Datorită deficienței de uroporfirinogen I-sintetază, se ajunge la formarea și eliminarea excesivă de acid delta-aminolevulinic (AAL) și porfobilinogen. Defectul enzimatic a fost constatat și în alte țesuturi, în afară de ficat. Transmisia este autozomală dominantă.

Tabloul clinic cuprinde o gamă largă de simptome (dar fără fenomene de fotosensibilitate).

Frecvent se întîlnesc manifestări de ordin abdominal: dureri variate ca sediu și intensitate, vărsături, constipație, simptome care pot crea confuzii cu ocluzia intestinală, pancreatita acută, colicile de diferite origini ș.a., ducînd la intervenții chirurgicale inutile.

Se pot întîlni diverse manifestări neurologice: neuropatie periferică, predominant motorie; paralizii flasce (putînd ajunge la tetraplegie și paralizie respiratorie); atrofie musculară; atingeri ale nervilor cranieni; crize de tip epileptic etc. Dealtfel, substratul sindromului abdominal este foarte probabil neuropatia vegetativă. Tahicardia se întîlnește frecvent și este un indicator de evoluție. Perturbărilor neurologice li se pot adăuga cele de ordin psihic: labilitate, anxietate, tulburări de caracter sau chiar fenomene mai grave.

Uneori, debutul unui episod poate fi dramatic (eventual după un medicament) cu dureri abdominale violente, urină și rareori și eliminări intestinale roșii, simulînd o hematurie sau o hemoragie digestivă.

Modificările electrolitice se pot întîlni de asemenea frecvent. În timpul „atacului" poate apărea o hiponatremie severă, generată în primul rînd de o secreție inadecvată de hormon antidiuretic (8; 10).

Urina are o culoare roșie-brună particulară. Se constată cantități mari de porfobilinogen și AAL. Uroporfirina este de asemenea crescută. Există și alte modificări biologice: V.S.H. crescută, hipercolesterolemie, hipersideremie etc.

Evoluția poate fi latentă pentru perioade îndelungate, pe acest fond survenind episoade acute. Ele sînt favorizate de coexistența unei hepatopatii, a diabetului zaharat, deficiențelor nutriționale, sarcinii etc. și sînt declanșate de factori diverși: medicamente (barbiturice, anticonvulsivante, antimalarice, preparate hormonale, sulfamide etc.), alcool, traumatisme, infecții, *stress*.

Diagnosticul se poate stabili fără dificultăți majore, atunci cînd sînt prezente elementele principale (fenomenele abdominale, cele neuropsihice, urina cu aspect specific), confirmate de probele de laborator: reacția Watson-Schwartz pentru porfobilinogen și altele. Cînd tabloul este incomplet, se pot ivi multe posibilități de eroare: confuzii cu sindroame abdominale acute (veritabile!), cu diferite sindroame neurologice și psihiatrice și diverse alte boli. În formele latente, este nevoie de investigații aprofundate. Anamneza poate descoperi consumarea unui medicament declanșator.

Coproporfiria ereditară este produsă prin deficit de coproporfirinogen-oxidază și se transmite autozomal dominant. Evoluează cu crize (atacuri) similare celor din forma precedentă; uneori există fotosensibilitate. Coproporfirina III se elimină prin urină și fecale. În criză, se elimină de asemenea AAL și porfobilinogen. Defectul enzimatic ar fi probabil mai ușor de evidențiat în periferie, la nivelul limfocitelor (7).

Porfiria variegata (porfiria mixtă; porfiria genetică sud-africană) a fost descrisă inițial la populația albă din Africa de Sud. Se transmite autozomal dominant. Deficiența enzimatică pare să fie la nivelul protoporfirinogen-oxidazei sau ferochelatazei. Supraproducția de porfirine are loc în diferite organe și nu numai la nivelul ficatului (4). Din punct de vedere clinic, se remarcă asocierea manifestărilor abdominale și neuropsihice acute cu cele de tip fotosensibilitate cutanată. Se elimină în mod continuu coproporfirină și protoporfirină (aceasta din urmă prin fecale). În timpul crizelor, ca și la porfiria acută intermitentă, AAL și porfobilinogenul sînt prezente în urină.

Porfiria cutanată tardivă (porphyria cutanea tarda; protocoproporfiria Waldenström) este frecvent întîlnită. Pentru formele ereditare se precizează o transmitere autozomală dominantă (cu expresivitate variabilă). Enzima deficitară este uroporfirinogen-decarboxilaza. Recent, s-au evidențiat și anumite particularități ale sistemului HLA în această boală, cum ar fi creșterea frecvenței antigenelor A_3 și B_7 (9).

Nu este limpede dacă la unii pacienți boala s-ar putea datora numai unor factori dobîndiți (alcool, hexaclorbenzen, medicamente hormonale etc.) și dacă trebuie făcută o delimitare netă între formele ereditare și cele dobîndite (1; 2; 3; 10).

Evoluează în accese. Pe primul plan stau modificările cutanate: bule apărute pe locurile expuse la lumină, care lasă cruste și cicatrice, pigmentație; hipertricoză; modificări ale unghiilor etc. La acestea se pot adăuga manifestări digestive (dureri abdominale, hepatomegalie) și neuropsihice. Leziunile de la nivelul ficatului îmbracă o gamă largă de aspecte, dar încărcarea cu fier este mai pregnantă (3; 10). Se mai pot asocia diabetul, osteoporoza, unele tulburări oculare.

Urina este închisă la culoare în timpul crizelor și prezintă cantități crescute de uroporfirină și — ceva mai puțin — de coproporfirină. Prin fecale se elimină, mai rar, coproporfirină. Sideremia este crescută.

Pentru diagnostic sînt importante fenomenele de fotosensibilitate, manifestările hepatice, eliminarea de uroporfirină în urină și lipsa AAL și porfobilinogenului, absența unor „atacuri“ similare celor din formele acute (10).

Porfiriile secundare (numite impropriu și „Porfirinurii“) apar în circumstanțe diverse. Eliminări de compuși porfirinici se pot întîlni în boli hepatice cronice, inclusiv unele tumori (coproporfirine, uroporfirine); în boli sanguine: anemia pernicioasă (coproporfirina III), anemia refractară, anemia sideroacrestică, anemia hemolitică, panmielopatii etc.; în avitaminoze: pelagră (coproporfirine), carență de acid pantotenic; în tuberculoză și alte boli pulmonare, diabet zaharat, boli infecțioase, boli de piele ș.a.m.d.

O a doua mare categorie o reprezintă porfiriile secundare unor intoxicații: etilismul cronic și saturinismul sînt printre cele mai semnificative; este vorba apoi de intoxicația cu hexaclorbenzen (care a determinat în 1955 așa-numita „Porfirie acută turcă“); de asemenea multe substanțe medicamentoase (de ex.: barbiturice, hipnotice, sedative, antialergice, antiluetice) pot duce la producerea unor astfel de sindroame.

Tratament. Dintre numeroasele mijloace încercate în decursul timpului, puține pot fi reținute ca eficiente (2). În prezent, se pot lua în discuție unele indicații cu caracter mai larg și altele destinate diferitelor tipuri speciale de porfirii.

Măsuri generale. În toate formele care prezintă fotosensibilitate, se recomandă evitarea expunerii la soare și folosirea unor mijloace de protecție (îmbrăcăminte adecvată, pomezi antiactinice etc.).

O a doua indicație generală, pentru formele care sînt legate de alcool, substanțe toxice sau medicamente, este lămurirea bolnavului și a familiei asupra pericolului special pe care îl prezintă aceste noxe.

Măsuri particulare. În porfiriile eritropoietice, se pot folosi: perfuzii de hematină; administrare orală de beta-caroten; preparate din seria AMP, ATP (Fosfobion); vitaminoterapie și alți cofactori enzimatici. În boala Günther, splenectomia ar ameliora uneori atît manifestările cutanate, cît și pe cele hematologice.

În timpul „atacurilor“ din porfiria acută intermitentă și din formele apropiate se recomandă perfuzarea de glucoză (sau alte hexoze) în cantități mari, considerîndu-se că acestea ar avea un efect de represare a AAL-sintetazei, prin scăderea AMPc intracelular (1; 10). Se folosesc și perfuziile de hematină, cu un scop asemănător (în doză de 4 mg/kgcorp, introduse în 10—12 minute) (10). Tulburările hidroelectrolitice vor fi corectate prin măsuri corespunzătoare. Combaterea durerilor se face cu clorpromazină, cloralhidrat, salicilați, uneori derivați de morfină. Pentru constipație, este utilă neostigmina (0,25—1 mg i.m.). Beta-blocantele sînt utile pentru tahicardie, hipertensiune sau alte manifestări înrudite (uneori în doze mari: 200 mg Propranolol/zi sau chiar mai mult) (5). Precursorii adenilici (AMP, ATP) se pot și ei folosi. De fapt, gama medicamentelor încercate este largă (10). Numeroase medicamente sînt contraindicate și vor fi interzise bolnavilor. Crizele grave de porfirie vor fi tratate în unități de reanimare bine dotate, capabile să asigure la nevoie protezarea respiratorie.

În porfiria cutanată tardivă, pe lîngă măsurile generale, se mai folosesc flebotomiile și substanțele chelatoare ale fierului (Desferoxiamină în doză de 1 g/zi, timp de cca o lună) (1). S-a propus administrarea clorochinei, cunoscută din terapia fotodermatozelor (1). Medicația hepatotropă obișnuită este și ea de oarecare utilitate, ca și folosirea derivaților adenilici.

BIBLIOGRAFIE

1. **Buligescu L., Ribet A.** — Bolile ficatului, căilor biliare și pancreasului, vol. II, Ed. Medicală, București, 1981.
2. **Condacse A., Rădulescu I. C., Caroli T.** — Porfiriile. Biochimie clinică, Ed. Medicală, București, 1970.

3. **Dănilă E., Şuţeanu Şt., Bărbulescu A., Rindaşu G., Dăncescu I.** — Aspecte clinice, biologice şi morfopatologice în hepatoporfiria cronică, Medicina Internă, 1980, **31**, 27—34.
4. **Day R. S., Blekkenhorst G. H., Eales L.** — Hepatic Porphyrins in Variegate Porphyria (letter), N. Engl. J. Med., 1980, **303**, 1 368.
5. **Doner D., Weinberger A., Pinkas J., Atsman A.** — Treatment of Acute Intermittent Porphyria with Large Doses of Propropanolol, J.A.M.A., 1978, 240, 766—768.
6. **Elder G. H., Smith S. G., Herrero C., Mascaro J. M., Lecha M., Muniesa A. M., Czarnecki D. B., Brenan J., Poulos V., De Salamanca R. E.** — Hepatoerythropoietic Porphyria: a New Uroporphyrinogen Decarboxylase Defect of Homozygous Porphyria Cutanea Tarda?, Lancet, 1981, 1, 916—919.
7. **Grandchamp B., Phung M., Grelier M., De Verneuil M., Moiré J., Ohnet J. P., Nordmann J.** — Mise en évidence du déficit enzymatique héréditaire dans le coproporphyrie, Nouv. Presse Méd., 1977, 6, 1 537—1 541.
8. **Jacqer A., Tempe J. D., Faller J. P., John M., Haegy J. M., Montz J. M.** — Sécrétion inappropiée d'hormone antidiuretique au cours d'une porphyrie aigüe intermittente, Nouv. Presse Méd., 1978, 8, 1 097—1 101.
9. **Kuntz B. M. E., Goerz G., Sonneborn H. H., Lissner R.** — HLA — Types in Porphyria Cutanea Tarda (letter), Lancet, 1981, i, 155.
10. **Meyer U. A.** — Porphyrias, în: „Harrison's Principles of Internal Medicine", 9 th ed., K. J. Isselbacher, R. D. Adams, E. Braunwald, R. G. Petersdorf, J. D. Wilson (sub. red.), McGraw-Hill, Kogakusha Ltd., Tokyo, 1980.
11. **Mincu I., Hâncu N.** — Bolile metabolice in practica medicală, vol. II, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
12. **Vilcu A.** — Porfiriile, în: „Hematologie clinică", Şt. Berceanu (sub. red.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1977.
13 * * * — Classification des porphyries (éditorial), Nouv. Presse Méd., 1977, 6, 1 531—1 532.

CAPITOLUL IX

ERORI ÎNNĂSCUTE DE METABOLISM

ERORI ÎNNĂSCUTE ALE METABOLISMULUI GLUCIDIC

PENTOZURIA

Definește un grup de anomalii metabolice minore caracterizate prin eliminare urinară crescută de pentoze.

Au fost descrise două categorii de pentozurii: pentozuria alimentară și pentozuria esențială.

Pentozuria alimentară este caracterizată prin excreția unei mici cantități de arabinoză ori xiloză după ingestia unei cantități mari de fructe (prune, vișine, cireșe, struguri).

Pentozuria esențială este singura entitate din acest grup în care este incriminat un defect genetic (3), care se transmite autozomal recesiv și a fost descris aproape exclusiv la evrei și indienii americani.

Pentozuria apare ca o consecință a unui blocaj enzimatic în calea oxidativă a acidului glucuronic prin deficiența L-xilulozodehidrogenazei, care catalizează conversia L-xilulozei în xilitol, etapă necesară pentru metabolizarea ulterioară în calea pentozelor (fig. IX.1). În consecință, L-xiluloza se acumulează în sînge și este excretată în urină.

Această cale metabolică nu are un rol esențial în organism. Deficiența de L-xilulozodehidrogenază nu are nici o consecință patologică, iar purtătorul anomaliei este asimptomatic.

La subiecții cu pentozurie esențială, L-xiluloza este excretată în cantități constante variind între 1 și 4 g/24 ore.

Fiind puternic reducătoare, L-xiluloza dă reacție pozitivă cu reactivul Benedict și este interpretată eronat ca „glicozurie", deși nu reacționează cu testele specifice de determinare a glucozei cu glucozooxidază (Glucotest, Testape).

Diagnosticul cert al pentozuriei se face prin cromatografie pe hîrtie, metodă prin care L-xiluloza este diferențiată de alte zaharuri.

Pentru practician, importanța cunoașterii acestei entități rezidă în diferențierea de diabetul zaharat și asigurarea purtătorului că defectul enzimatic este lipsit de consecințe patologice și nu necesită nici un tratament.

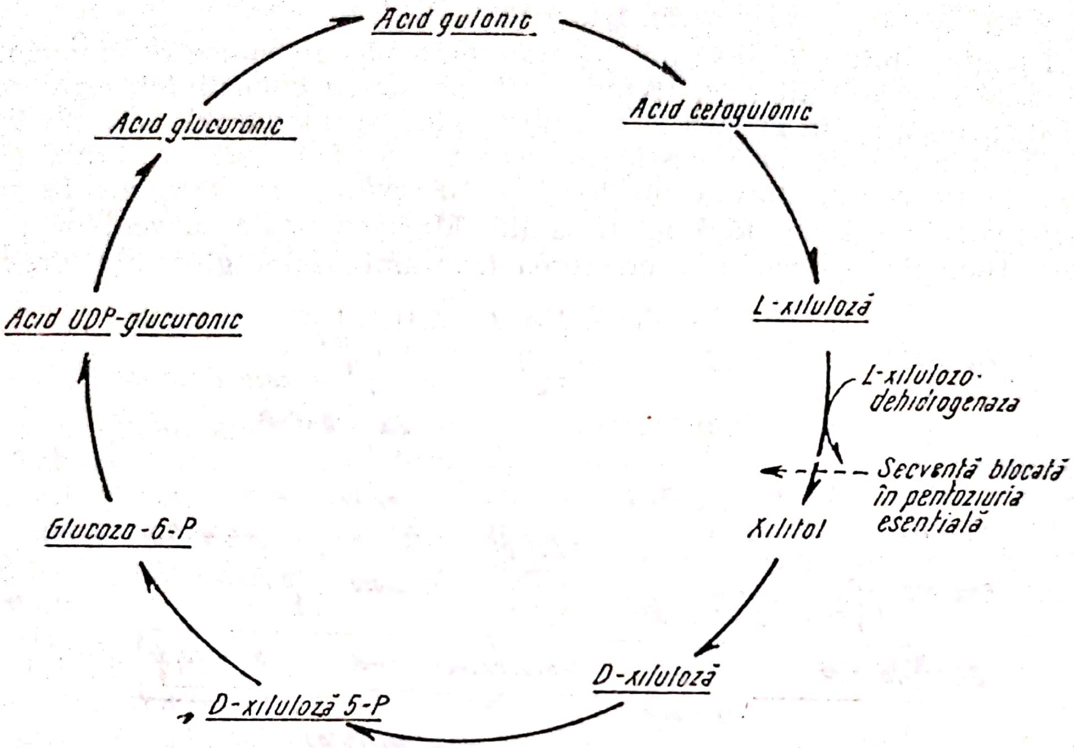

Acid gulonic
Acid cetogulonic
Acid glucuronic
L-xiluloză
Acid UDP-glucuronic
L-xilulozo-dehidrogenaza
Secvență blocată în pentozuria esențială
Glucozo-6-P
Xilitol
D-xiluloză
D-xiluloză 5-P

Fig. IX.1 — Calea oxidativă a acidului glucuronic.

ERORI ÎNNĂSCUTE ALE METABOLISMULUI FRUCTOZEI

FRUCTOZURIA ESENȚIALĂ

Este o enzimopatie rară, transmisă autozomal recesiv, cu evoluție benignă. Purtătorii sînt asimptomatici și nu prezintă modificări patologice (2).

Cauza este constituită de lipsa fructokinazei hepatice, care catalizează fosforilarea fructozei în poziția 1. Datorită acestui defect, după ingestia de alimente bogate în fructoză, nivelul sanguin al acesteia crește și apare fructozuria (fig. IX.2). Deoarece fructoza are o capacitate reducătoare aproximativ egală cu a glucozei, ea este detectată prin metodele bazate pe proprietatea reducătoare a zaharurilor folosite pentru determinarea glicozuriei și deci poate crea impresia falsă a unei glicozurii.

Pe lîngă faptul că toleranța la glucoză este normală, fructozuria poate fi diferențiată de glicozurie prin metoda bazată pe glucozooxidază (Testape, Glucotest), specifică pentru glucoză. Identificarea fructozei se face prin cromatografie pe hîrtie. Diagnosticul este util pentru a asigura pe purtătorul anomaliei că nu este diabetic. Nu este necesar nici un tratament.

INTOLERANȚA EREDITARĂ LA FRUCTOZĂ

Se datorează deficienței de fructozo-1-fosfataldolază, care se transmite autozomal recesiv.

Primele simptome apar în mica copilărie, odată cu introducerea în dietă a alimentelor care conțin fructoză.

Tabloul clinic este dominat de simptome hipoglicemice de intensitate variabilă (transpirații reci, tremurături, pierderea cunoștinței, crize convulsive), însoțite de grețuri și vărsături, care se instalează la scurt timp (cca 20 minute) de la ingestia alimentară de fructoză. În timp, dacă fructoza nu este înlăturată din dietă, se observă oprirea creșterii, hepato-splenomegalie cu sau fără icter, ascită. Moartea poate surveni prin cașexie. Biologic, se remarcă creșterea transaminazelor glutamic piruvică și glutamic oxalacetică, hipoglicemie și hipofosforemie, proteinurie cu aminoacidurie.

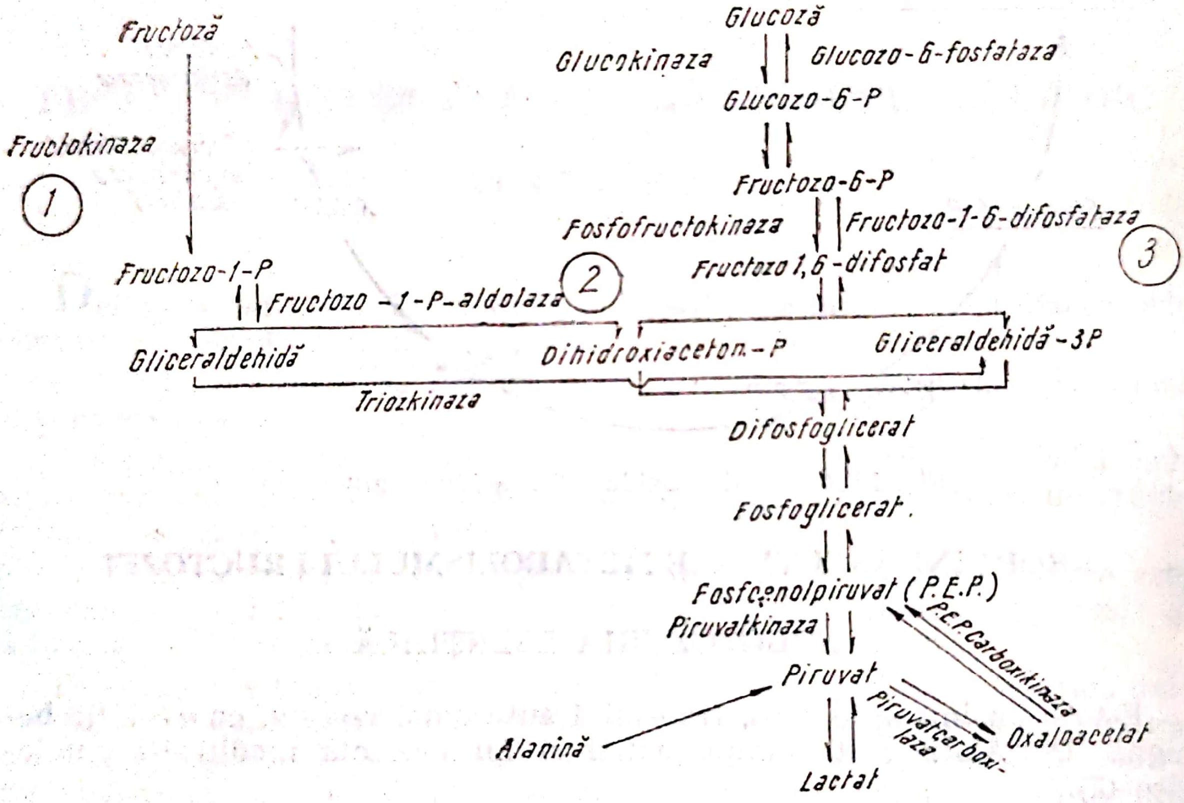

Fructoză
Fructokinaza
①
Fructozo-1-P
Fructozo-1-P-aldolaza
②
Gliceraldehidă
Triozkinaza
Dihidroxiaceton-P
Gliceraldehidă-3P
Glucoză
Glucokinaza
Glucozo-6-fosfataza
Glucozo-6-P
Fructozo-6-P
Fosfofructokinaza
Fructozo-1-6-difosfataza
③
Fructozo 1,6-difosfat
Difosfoglicerat
Fosfoglicerat
Fosfoenolpiruvat (P.E.P.)
Piruvatkinaza
P.E.P. Carboxikinaza
Piruvat
Alanină
Piruvatcarboxilaza
Oxaloacetat
Lactat

Fig. IX.2 — **Metabolismul fructozei și glicoliza:**
1=Enzimă deficitară în fructozuria esențială; 2=Enzimă deficitară în intoleranța ereditară la fructoză. Lipsa ei determină imposibilitatea transformării fructozo-1-fosfatului în gliceraldehidă+dehidroxiaceton-P; 3=Deficiența fructozo-1-6-difosfatazei împiedică gluconeogeneza pe calea „inversă glicolizei", fenomen care este la originea hipoglicemiei și acidozei lactice.

Deficiența fructozo-1-fosfataldolazei determină acumularea intracelulară a fructozo-1-fosfatului (fig. IX.2), care exercită un efect toxic local (2). Acest fenomen explică suferință hepatică și renală, cît și fenomenele digestive.

Hipoglicemia nu este influențată de administrarea glucagonului, deoarece apare prin blocarea eliberării glucozei hepatice.

Hipofosfatemia se explică prin sechestrarea fosforului sub formă de fructozo-1-fosfat, care nu este metabolizat.

Diagnosticul se stabilește pe baza anamnezei, a datelor clinice asociate cu testul i.v. de toleranță la fructoză. În cadrul acestui test, se administrează fructoză i.v. în cantitate de 0,25 g/kgcorp la adult și 3 g/m^2 suprafață corporală la copil, după care se prelevează eșantioane de sînge înainte și la 30′ timp de 2 ore după administrarea fructozei pentru determinarea glicemiei și a fosforemiei. Cînd testul este pozitiv, se remarcă scăderea glicemiei precedată de scăderea fosforemiei.

Tratamentul, care constă în înlăturarea din alimentație a fructelor și alimentelor ce conțin fructoză, duce la dispariția manifestărilor bolii.

DEFICIENȚA EREDITARĂ DE FRUCTOZO-1-6-DIFOSFATAZĂ

Este o boală genetică rară, transmisă autozomal recesiv.

Tabloul clinic este caracterizat prin hepatomegalie, simptome de hipoglicemie și acidoză lactică severă, ce survin în genere sub vîrsta de 6 luni.

Hipoglicemia se instalează în urma golirii rezervelor de glicogen, datorită blocării gluconeogenezei. Din aceste motive, hipoglicemia nu răspunde la administrarea de glicogen, ci se corectează numai prin administrarea i.v. de glucoză.

Acidoza lactică se datorează dirijării precursorilor gluconeogenetici spre formarea lactatului, nu spre formarea glucozei (2).

Spre deosebire de intoleranța ereditară la fructoză, purtătorii acestei enzimopatii nu prezintă emaciere și nici intoleranță la ingestia de fructoză.

Boala este consecința deficitului congenital de fructozo-1-6-difosfatază, enzimă esențială a neoglucogenezei din glicerol, aminoacizi și lactat (vezi fig. IX.2).

Diagnosticul de certitudine se stabilește prin determinarea activității fructozo-1-6-difosfatazei în materialul obținut prin puncție biopsie hepatică sau în leucocite.

ERORI ÎNNĂSCUTE ALE METABOLISMULUI GALACTOZEI

GALACTOZEMIA CONGENITALĂ

Se transmite autozomal recesiv și se datorează deficienței galactozo-1-fosfat-uridiltransferazei. Această deficiență determină imposibilitatea metabolizării galactozo-1-fosfatului (fig. IX.3), care se acumulează în diverse organe și țesuturi (ficat, splină, rinichi, miocard, cortex cerebral, cristalin, eritrocite), exercitînd un efect toxic (8).

Incidența bolii este de circa 1 : 80 000 nașteri. În cazurile severe, simptomatologia se instalează postnatal și este caracterizată prin: oprirea creșterii, anorexie, vărsături și diaree, icter, hepatosplenomegalie, crize hipoglicemice, deficiență mentală, cataractă, proteinurie și aminoacidurie. Dacă nu se îndepărtează galactoza din dietă, boala evoluează cu constituirea unei ciroze hepatice însoţită de icter şi ascită, care, în final, poate determina moartea. Unii copii mor în primele săptămîni de viaţă.

Acumularea de galactozo-1-fosfat determină inhibiţia fosfoglucomutazei şi prin aceasta este împiedicată eliberarea glucozei din glicogen. Prin acest mecanism se explică crizele hipoglicemice care apar după ingestia de alimente ce conţin galactoză.

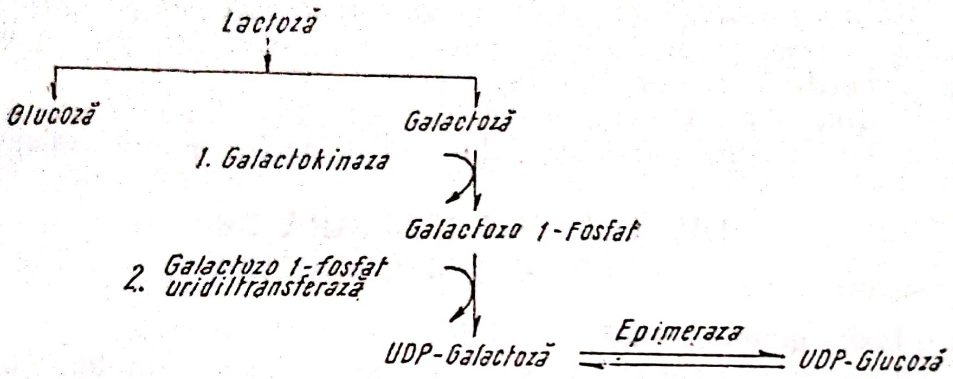


Fig. IX.3 — Metabolismul galactozei:
1=Deficienţa galactokinazei împiedică fosforilarea galactozei în galactozo-1-fosfat; 2=Deficienţa galactozo-1-fosfat-uridiltransferazei împiedică transformarea galactozo-1-fosfatului în UDP-galactoză.

Diagnosticul se bazează pe simptomatologia clinică şi pe punerea în evidenţă în urină a unei substanţe reducătoare, care nu este glucoza. Determinarea activităţii galactozo-1-fosfat-uridiltransferazei în leucocite permite stabilirea cu certitudine a diagnosticului. În galactozemie, activitatea acestei enzime este absentă.

Tratamentul se bazează pe eliminarea galactozei din dietă.

DEFICIENŢA EREDITARĂ DE GALACTOKINAZĂ

Boală rară (sînt cunoscute circa 20 familii), cu transmitere autozomală, este rezultatul blocajului fosforilării galactozei în poziţia 1, care nu mai permite formarea galactozo-1-fosfatului. Galactoza se acumulează şi este metabolizată lent pe calea aldozoreductazei cu formare de galactitol. Singura manifestare a bolii este apariţia precoce a cataractei. Diagnosticul se bazează pe descoperirea unei substanţe reducătoare în urină alta decît glucoza şi demonstrarea absenţei activităţii galactokinazei în eritrocite. La nou-născuţii din familii în care există boala, detectarea precoce a deficienţei prin găsirea unei concentraţii crescute de galactoză în sînge permite instituirea tratamentului.

Diagnosticul trebuie stabilit precoce pentru a evita apariţia cataractei, care începe să se dezvolte din primele săptămîni de viaţă. El trebuie suspectat la orice copil la care apare o cataractă de origine neprecizată. Tratamentul constă în îndepărtarea galactozei din dietă. El poate ameliora o cataractă de curînd constituită. Pentru familiile în care există deficienţa, sfatul genetic la căsătoria unui membru este necesar.

GLICOGENOZE

Glicogenozele sînt enzimopatii genetice determinate de deficiențele unor enzime implicate în sinteza și degradarea glicogenului (fig. IX.4). Pînă în prezent, au fost descrise zece tipuri de glicogenoze.

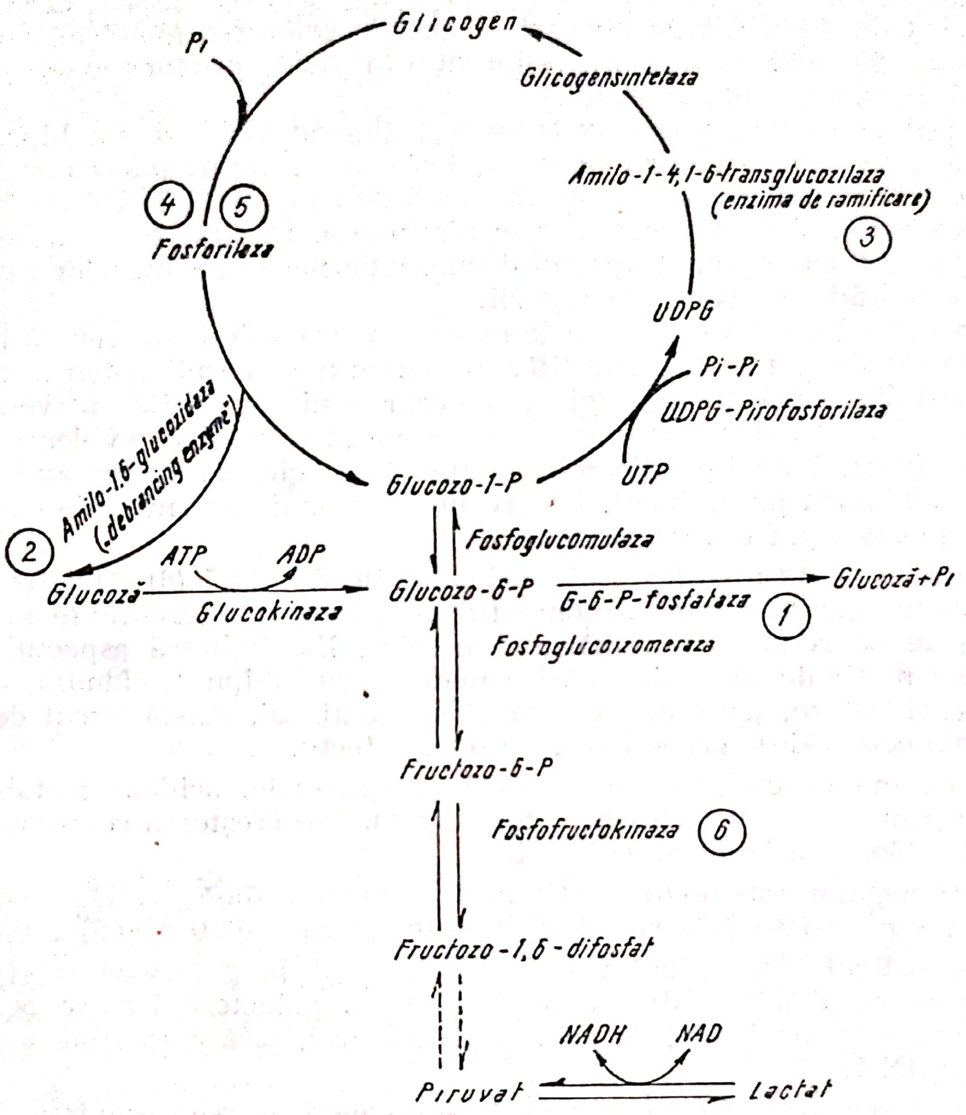

Glicogen
Pi
Glicogensintetaza
Amilo-1-4,1-6-transglucozilaza
(enzima de ramificare)
③
④
⑤
Fosforilaza
UDPG
Pi-Pi
UDPG-Pirofosforilaza
UTP
Amilo-1,6-glucozidaza
(„debranching enzyme")
②
Glucozo-1-P
Fosfoglucomutaza
ATP
ADP
Glucoză
Glucokinaza
Glucozo-6-P
G-6-P-fosfataza
①
Glucoză+Pi
Fosfoglucoizomeraza
Fructozo-6-P
Fosfofructokinaza
⑥
Fructozo-1,6-difosfat
NADH
NAD
Piruvat
Lactat

Fig. IX.4 — Sinteza și degradarea glicogenului. Deficiența enzimatică: ①: în tipul I; ②: în tipul III; ③: în tipul IV; ④: în tipul V (fosforilaza musculară); ⑤: în tipul VI (fosforilaza hepatică); ⑥: în tipul VII (fosfofructokinaza musculară) (după Howell R. R., 4).

TIPUL I. BOALA VON GIERKE (GLICOGENOZA HEPATORENALĂ)

Este cea mai frecventă, răspunzătoare de 30% din totalitatea cazurilor de glicogenoze (1).

Boala se datorează deficienței de glucozo-6-fosfatază și se transmite autozomal recesiv. În absența activității glucozo-6-fosfatazei, nu poate fi eliberată din ficat decît glucoza liberă care rezultă din acțiunea amilo-1-6-glicozilazei („debrancing enzyme“), care prezintă o fracțiune mică din producția normală de glucoză. Aceasta determină tendința la hipoglicemii severe, mai ales în timpul postului nocturn.

Pe de altă parte, glucoza poate pătrunde cu ușurință în ficat. Se creează un excedent hepatic de glucoză, care ia calea glicolizei și glicogenezei. Crește sinteza de glicogen și prin accelerarea glicolizei crește și producția de acid lactic care, eliberat din ficat, produce o creștere a nivelului plasmatic al lactatului.

Hipoglicemia determină scăderea secreției de insulină, iar hipoinsulinismul favorizează lipoliza și cetogeneza care, împreună cu creșterea acidului lactic, marchează tendința la acidoză metabolică. Datorită hipoinsulinismului, sinteza proteică este diminuată. Diminuarea sintezei proteice, cuplată cu scăderea aportului energetic necesar sintezelor proteice, determină scăderea ritmului creșterii.

Producția crescută de acid uric cumulată cu o eliminare renală insuficientă (acidul uric este competitiv cu lactatul și corpii cetonici pentru secreția tubulară) este la originea hiperuricemiei întîlnite frecvent.

Tabloul clinic este dominat de hepatomegalia masivă, evidentă de la naștere, însoțită de hipoglicemie profundă și acidoză. Copiii au statură mică și abdomen proeminent. La nivelul zonelor de extensie ale extremităților, se observă frecvent xantoame.

Boala se poate manifesta din primele zile de viață (6). Mai frecvent, tulburările apar la sugar în momentul unei infecții intercurente sau sînt declanșate de reducerea numărului meselor. Ele îmbracă aspectul unor convulsii matinale sau chiar stări comatoase cu tahipnee, cianoză, vărsături, deshidratare, tendință la colaps. În primii ani, există riscul dezvoltării unei cetoacidoze grave în cursul unor infecții.

La examenul biologic, se constată hipoglicemie, acidoză metabolică, hiperuricemie, hiperlactacidemie, hiperlipemie cu creșterea colesterolului, trigliceridelor și acizilor grași liberi.

Nefromegalia este evidențiată prin examen radiologic. De cele mai multe ori nu poate fi sesizată clinic din cauza hepatomegaliei masive.

Diagnosticul este orientat pe baza testului la galactoză (9) (proba Schwartz): după administrarea de 1 g/kgcorp galactoză i.v., se produce o creștere a lactacidemiei cu acidoză metabolică, fără o creștere a glicemiei (fig. IX.5).

Biopsia hepatică sau intestinală demonstrează, într-un eșantion proaspăt, absența sau scăderea activității glucozo-6-fosfatazei. Hepatocitele încărcate cu glicogen au un aspect spumos. Prezența de glicogen intramuscular este caracteristică (se mai întîlnește în tipul III de glicogenoză) (4)

O variantă a maladiei von Gierke este glicogenoza tip I b. Aceasta este identică din punct de vedere clinic cu boala von Gierke, de care se deosebește printr-o activitate normală a glucozo-1-fosfatazei în specimenul proaspăt de biopsie hepatică.

Deficiența în acest tip se află la nivelul sistemului de transport al glucozo-6-fosfatului prin membrana reticulului endoplasmic (5).

Tratament. Hrănirea continuă în timpul nopții prin sondă intragastrică și administrarea frecventă de glucoză i.v. ameliorează net simptomatologia și produce o accelerare a ritmului creșterii. Activitatea fizică va fi limitată.

În cazurile severe, practicarea unei anastomoze portocave ameliorează dramatic anomaliile biologice și ritmul creșterii (1).

Pe măsura trecerii anilor, se poate asista la o ameliorare spontană a hepatomegaliei, hiperlipemiei și a celorlalte elemente ale tabloului biologic.

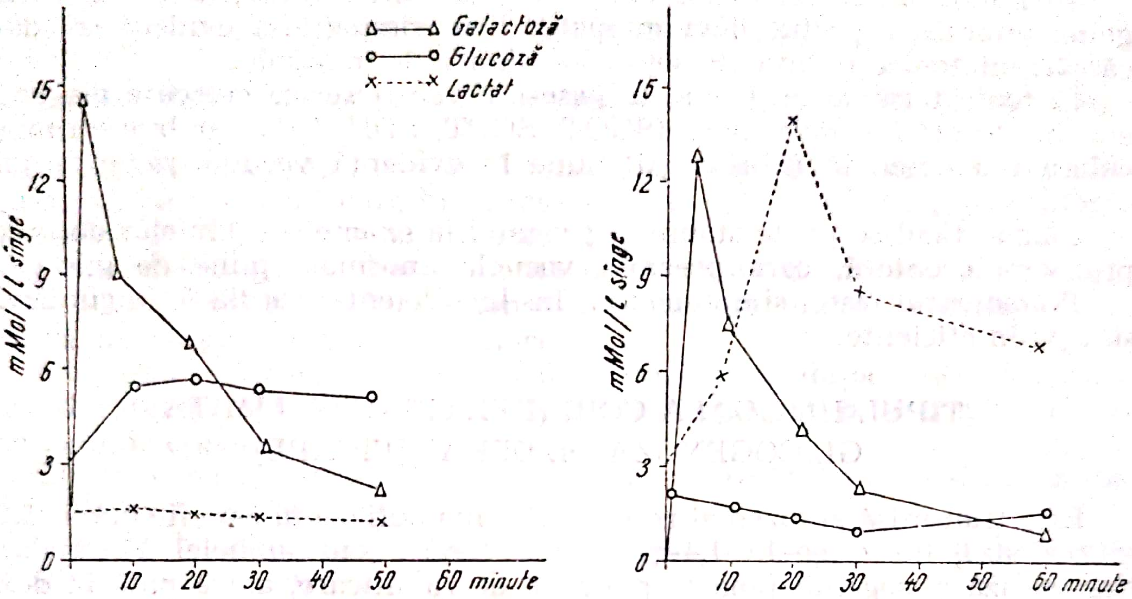


Fig. IX.5 — Testul la galactoză (proba Schwartz) efectuat la un copil normal (a) și la un copil cu glicogenoză de tip I (b) (după Schwartz și colab., 9).

TIPUL II. BOALA POMPE

Se datorează deficienței congenitale a enzimei lizozomale alfa-1-4-glucozidaza. Sub acțiunea ei se produce hidroliza maltozei (este supranumită și maltoza acidă) și a lanțurilor laterale din macromolecula de glicogen (cu legături 1—4) realizîndu-se eliberarea de glucoză liberă.

Boala Pompe este prima boală lizozomală descrisă (4).

Lipsa glucozidazei în lizozom face ca glicogenul încorporat în lizozom să nu poată fi hidrolizat. Lizozomul își păstrează capacitatea de hidroliză a altor substanțe cu excepția glicogenului. Acesta se acumulează și determină o creștere considerabilă în volum a lizozomilor, care capătă aspectul unor vacuole înconjurate de o singură membrană, încărcate cu glicogen. Glicogenul astfel sechestrat nu poate fi atacat de alte enzime glicogenolitice (6). Acest aspect este vizibil în toate organele, dar în țesutul miocardic și mușchiul scheletic periferic se însoțește și de distrugerea fibrelor musculare. Boala se transmite autozomal recesiv și poate îmbrăca una din următoarele trei forme clinice:

— *Forma infantilă (majoră)*, cu debutul în luna a II-a pînă în luna a V-a de viață.

La prima vedere, impresionează hipotonia musculară intensă, care contrastează cu aspectul maselor musculare de consistență crescută și de volum normal. Copilul nu-și poate menține capul ridicat. Examenul clinic mai evidenţiază hepatomegalie, macroglosie, cardiomegalie. Insuficienţa cardiorespiratorie este precoce şi de obicei determină moartea în primul an de viaţă. Nu se însoţeşte de cianoză, iar electrocardiograma prezintă complexe *QRS* gigante reflectînd hipertrofia biventriculară, asociate unui interval *PR* scurtat.

— *Forma copilului mic* are o evoluţie mai lentă decît forma infantilă. Decesul survine mai tîrziu, dar totdeauna înaintea vîrstei de 20 ani.

— *Forma adultului* (benignă), cu manifestări minore, fără organomegalie, îmbracă aspectul unei miopatii. Electromiografia evidenţiază descărcări miotonice în absenţa semnelor clinice de miotonie.

În toate formele de boală, se găsesc niveluri serice crescute ale unor enzime de origine musculară (SGOT, SGPT, LDH, CK), iar biopsia musculară sau cutanată (fibroblaşti) pune în evidenţă vacuole pline cu glicogen.

Diagnosticul se poate stabili şi prenatal la examenul celulelor obţinute prin amniocenteză, care prezintă vacuole anormale pline de glicogen.

Tratamentul este simptomatic. În insuficienţa cardiacă, digitalicele sînt puţin eficiente.

TIPUL III. BOALA CORI (DEXTRINOZA LIMITĂ, GLICOGENOZA DE DERAMIFICARE)

Este transmisă autozomal recesiv. Enzima deficientă este fie amilo-1,6-glucozidaza, fie oligo-1,4-1,4-glucantransferaza sau ambele. Fosforilaza degradează glicogenul pînă la punctele de ramificare, adică pînă la dextrina limită. Se acumulează glicogen în forma parţial degradată de dextrină limită atît în muşchi, cît şi în ficat unde atinge nivelurile cele mai mari comparativ cu celelalte tipuri de glicogenoze. În muşchi, depunerea de glicogen este moderată, ceea ce face ca funcţionalitatea muşchiului să nu fie afectată major (1).

Simptomatologia este similară cu cea din tipul I, dar mai atenuată.

Diferenţierea de tipul I se poate face prin testul cu glicogen, după ingestie alimentară, care produce o creştere a glicemiei numai în tipul III (1). De asemenea, biopsia hepatică evidenţiază în tipul III depunerea de glicogen anormal (dextrină limită), spre deosebire de tipul I unde se acumulează glicogen de tip normal.

Detectarea activităţii enzimei pe eşantionul proaspăt de biopsie hepatică sau în leucocite permite stabilirea diagnosticului de certitudine (1).

Tratamentul este similar cu cel din tipul I. Bolnavii pot beneficia şi de un regim bogat în proteine.

TIPUL IV. BOALA ANDERSEN (AMILOPECTINOZA, GLICOGENOZA DE RAMIFICARE)

Se transmite autozomal recesiv şi este foarte rară (nu s-au descris pînă în prezent mai mult de 20 cazuri). Enzima deficientă este amilo-1,4-1,6-transglucozilaza (enzima de ramificare).

În celule se acumulează o formă anormală de glicogen cu lanţuri lungi şi ramificaţii puţine.

Semnele clinice devin manifeste din primele luni de viață și sînt reprezentate prin hipotonie musculară, scăderea ritmului creșterii, hepatosplenomegalie evolutivă cu constituirea rapidă a unei ciroze hepatice cu ascită. Moartea survine în scurt timp prin hemoragie digestivă superioară (varice esofagiene) sau prin insuficiență cardiacă. Vîrsta cea mai mare la moarte a fost de 4 ani.

Tratamentul este cel al insuficienței hepatice și al ascitei (6).

TIPUL V. BOALA McARDLE

Enzima deficientă este fosforilaza musculară și se transmite autozomal recesiv.

În absența enzimei, glicogenul muscular nu poate fi utilizat. Activitatea musculară se realizează în întregime prin metabolizarea glucozei, aminoacizilor și acizilor grași și a fructozei.

Simptomatologia devine evidentă după vîrsta de 10 ani și se manifestă prin dureri musculare intense (crampe musculare) și astenie musculară, declanșate de eforturi minore.

Mioglobinuria este prezentă la 50% din cazuri după eforturi musculare dureroase. Exercițiul muscular se însoțește de o excreție urinară crescută de creatină.

Clinic, pacienții sînt bine dezvoltați și nu prezintă nici o simptomatologie cît timp sînt în repaus.

Semnul biologic major este reprezentat de lipsa creșterii lactatului în sîngele venos după exercițiul muscular. Este curios că, deși maladia este ereditară, toleranța la efort este excelentă în prima decadă.

Evoluția bolii a fost împărțită în 3 faze (4):

— Între 10 și 22 ani: fatigabilitate.
— Între 20 și 40 ani: crampe musculare și mioglobinurie după efort.
— După 40 ani se instalează atrofia unor grupe musculare.

Exercițiul excesiv a dus în cîteva cazuri la instalarea unei insuficiențe renale acute prin mioglobinurie (4).

TIPUL VI. BOALA HERS

Enzima în cauză, fosforilaza hepatică este deficientă numai parțial. Simptomatologia este dominată de hepatomegalie cu tendință la fibroză, la care se asociază uneori o reducere moderată a ritmului creșterii și hipoglicemii ușoare.

Mușchiul nu este afectat deoarece fosforilaza musculară este controlată de o genă diferită de cea a fosforilazei hepatice.

Diagnosticul poate fi stabilit prin evidențierea scăderii activității enzimei în leucocite.

Evoluția nu este în general gravă.

Curba testului peroral de toleranță la glucoză este adeseori de aspect diabetic.

TIPUL VII

Enzima deficientă este fosfofructokinaza musculară. Boala se transmite autozomal recesiv.

Simptomatologia este similară cu a bolii McArdle (dureri și crampe musculare după exercițiu fizic). Datorită deficienței enzimatice, glicogenul muscular și glucoza nu pot fi utilizate de mușchi.

Diagnosticul se stabilește prin evidențierea scăderii activității fosfofructokinazei în eritrocite (4).

TIPUL VIII

Este o glicogenoză hepatică, enzima deficientă fiind fosforilazkinaza hepatică.

Boala se transmite recesiv legată de sex (cromozomul X) și se manifestă deplin numai la bărbați (2).

Simptomatologia asociază o hepatomegalie cu deteriorarea progresivă a funcției sistemului nervos central cu apariția ulterioară și hipoglicemii ușoare. Administrarea de fructoză poate aduce uneori o ameliorare.

TIPURILE IX și X

În afară de hepatomegalie, bolnavii nu prezintă alte simptome. Boala se datorează unei deficiențe de activare a fosforilazei hepatice, care altfel este normală. Enzima deficientă este fosforilazkinaza (1).

BIBLIOGRAFIE — Erori înnăscute ale metabolismului glucidic

1. **Felig P.** — Disorders of carbohydrate metabolism, în: „Metabolic control and disease“, Bondy P. K. and Rosenberg, L. E. (sub red.), W. B. Saunders, 1980.

2. **Froesch E. R.** — Essential fructosuria, hereditary fructose intolerance of fructose-1,6-difosfatase deficiency, în: „The metabolic basis of inherited diseases“. Fourth edition, Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S. (sub red.) McGraw-Hill, 1977.

3. **Hiat H. H.** — Pentosuria, în ibid. 2.

4. **Howell R. R.** — The glycogen storage disease, în ibid. 2.

5. **Lange A. Y., Arion W. J.** — Type I b glycogen storage disease in caused by a defect in the glucose-6-phosphate translocase of the microsomal glucose-6-phosphatase system, J. Biol. Chem., 1980, **255**, 8 341—8 344.

6. **Mincu I.** — Boli de Metabolism și de Nutriție, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1969.

7. **McMurray W. C.** — Essentials of Human Metabolism, Harper and Row, 1977.

8 **Segal S.** — Disorders of galactose metabolism în ibid. 2.

9. **Schwartz R., Ashmore J. and Renold A. E.** — Galactose tolerance test in glycogen storage disease, **Pediatrics**, 1957, 19, 585—595.

ERORI ÎNNĂSCUTE ALE METABOLISMULUI PROTEINELOR

Acest capitol include principalele anomalii congenitale legate de catabolismul și transportul acizilor aminați. Varietățile primitive ale acestor anomalii sînt în general autozomale și recesive. Ele pot fi grupate în (1):

1. Erori ale catabolismului acizilor aminați aromatici.
2. Erori ale metabolismului acizilor aminați sulfurați.

3. Erori ale metabolismului acizilor aminați ramificați.
4. Tulburări ale metabolismului glicocolului (glicinei).
5. Erori de degradare a acizilor iminici.

ERORILE CATABOLISMULUI ACIZILOR AMINAȚI AROMATICI

Se referă la fenilalanină și la tirozină.

HIPERFENILALANINEMIILE ȘI FENILCETONURIILE

Fenilalanina este un aminoacid esențial de origine exclusiv alimentară, care se metabolizează pe două căi: fie este folosit pentru sinteza proteinelor tisulare, fie este oxidat în tirozină grație fenilalaninhidroxilazei hepatice. Activitatea enzimei este practic absentă la homozigoți și parțial prezentă la heterozigoți.

Diminuarea sau blocajul oxidării fenilalaninei duce la acumularea sa în organism și cînd depășește cantitatea de 1 mM% (1 mM=16,5 mg) produce fenilcetonurie (fig. IX.6).

Fenilcetonuria. Acumularea excesivă a fenilalaninei are două consecințe metabolice:

a) Dezvoltarea unor căi de degradare accesorii cu creșterea acidului fenilpiruvic și a derivaților acestuia, a căror prezență în urină definește fenilcetonuria. Mirosul de șoarece al urinii și al transpirației se datorează acidului fenilacetic.

b) Acumularea celulară a fenilalaninei inhibă competitiv transferul intracelular al altor aminoacizi, în special al triptofanului și tirozinei. Tulburarea metabolismului acestor aminoacizi poate avea ca urmare scăderea formării de catecolamine, melanină și serotonină. Cantități mari de fenilalanină se găsesc în sînge, urină și L.C.R.

Manifestările clinice se evidențiază la nivelul creierului, sistemului osos și al tegumentelor.

Mielinizarea și dezvoltarea creierului este intens perturbată, ducînd la oligofrenie, microcefalie, sindrom extrapiramidal, comportare psihopatică și, uneori, la convulsii.

Tulburările osoase secundare perturbărilor metabolice includ osteoporoza sau deformarea cupuliformă a metafizelor radiale și cubitale.

La nivelul tegumentelor, apare o modificare a pigmentației cutanate datorită diminuării sintezei de melanină sau o eczemă, a cărei patogenie este încă necunoscută.

Copilul fenilcetonuric este normal la naștere astfel încît dacă se instituie rapid o restricție alimentară în fenilalanină înainte de sfîrșitul primei luni de viață, se poate evita acumularea de fenilalanină și oligofrenia consecutivă. De aceea este necesară depistarea prin acțiuni de „screening" în masă a acestor anomalii în vederea instituirii unui tratament precoce.

Tratamentul constă într-un regim alimentar sărac în fenilalanină, în care sînt permise fructele și legumele cu 1% proteine: mere, banane, afine, pepene galben și verde, cireșe, grepuri, portocale, prune, zmeură, căpșuni, mandarine, varză, morcov, țelină, castravete, ceapă, ridichi etc.

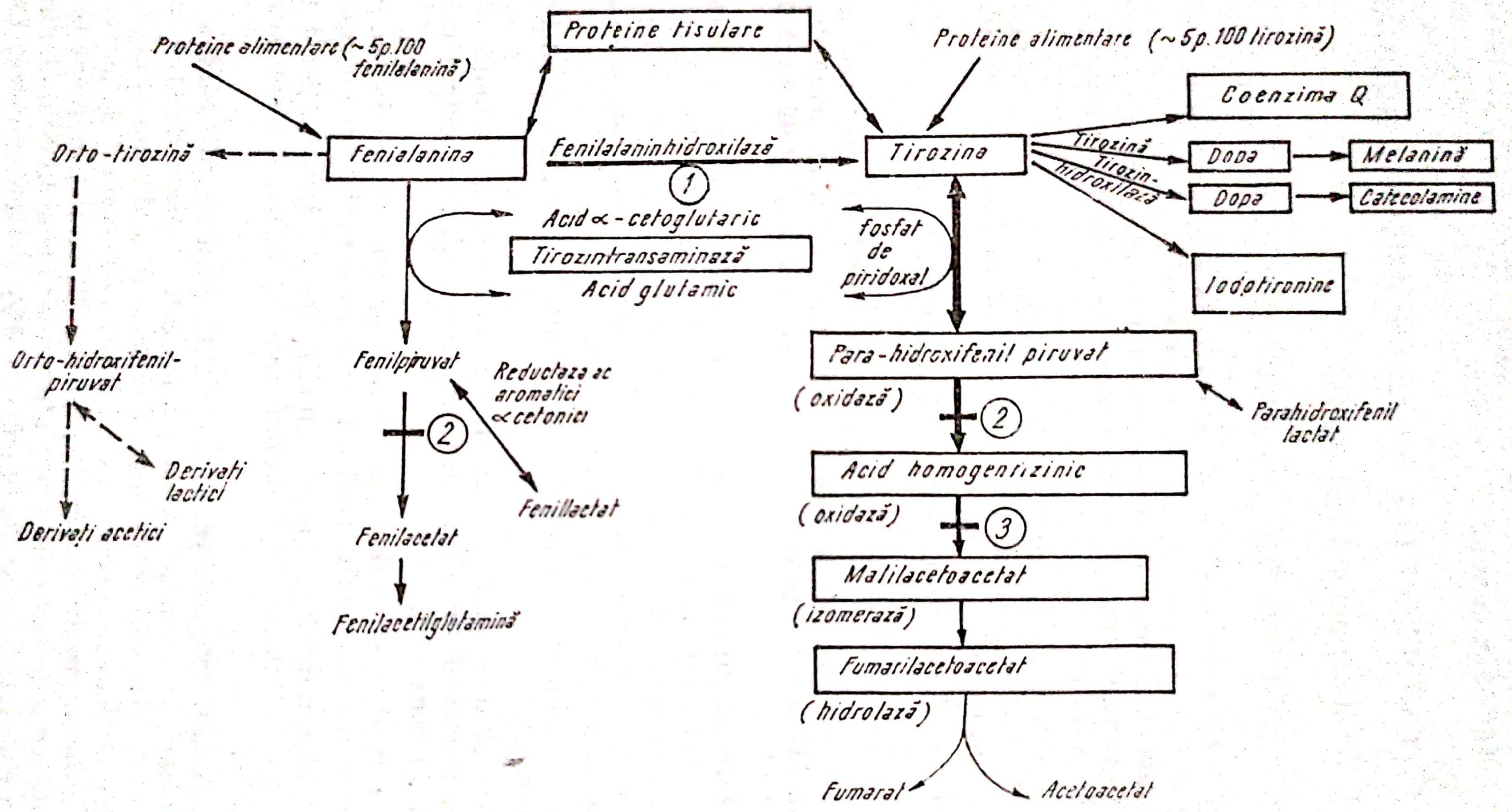

Proteine alimentare (~5 p.100 fenilalanină)
Proteine tisulare
Proteine alimentare (~5 p.100 tirozină)
Orto-tirozină
Fenialanina
Fenilalaninhidroxilază
1
Tirozina
Coenzima Q
Tirozinază
Tirozin-hidroxilază
Dopa
Melanină
Dopa
Catecolamine
Iodotironine
Acid α-cetoglutaric
Tirozintransaminază
Acid glutamic
fosfat de piridoxal
Orto-hidroxifenil-piruvat
Derivați lactici
Derivați acetici
Fenilpiruvat
Reductaza ac aromatici α cetonici
2
Fenillactat
Fenilacetat
Fenilacetilglutamină
Para-hidroxifenil piruvat
(oxidază)
2
Parahidroxifenil lactat
Acid homogentizinic
(oxidază)
3
Malilacetoacetat
(izomerază)
Fumarilacetoacetat
(hidrolază)
Fumarat
Acetoacetat

Fig. IX.6 — Erorile metabolismului acizilor aminați aromatici:
1=Deficiență în fenilalaninhidroxilază: hiperfenilalaninemii; 2=Deficiență în parahidroxifenilpiruvatoxidază: tirozinemii; 3=Deficiență în oxidază homogentizinică: alcaptonurie.

Tapioca și amidonul de secară sînt singurele cereale permise, avînd un conținut suficient de scăzut în fenilalanină. Zahărul și untul pot fi consumate fără restricții. Pacientul trebuie să primească supliment în vitamine, fier și hormoni (2; 3). Sînt permise și diete semisintetice cu hidrolizate sărace în fenilalanină.

Administrarea unui regim prin care hiperfenilalaninemia este redusă la 4—12 mg/dl în primele două luni după naștere permite o dezvoltare fizică și psihică normală. Au fost propuse și transplanturi parțiale de ficat de la un homo- sau heterozigot normal care ar furniza o sursă stabilă de fenilalaninhidroxilază. Gravidele fenilcetonurice homozigote trebuie tratate în cursul sarcinii pentru a preveni afectarea prin hiperfenilalaninemie a fătului.

TULBURĂRILE CATABOLISMULUI OXIDATIV AL TIROZINEI

Tirozinemia neonatală tranzitorie. Este cea mai frecventă aminoacidopatie, fiind datorată deficienței parțiale a para-hidroxifenilpiruvatoxidazei, enzimă esențial hepatică, ce este inhibată de cantități mari de substrat în condiții de insuficiență relativă de vitamină C. Consecința este acumularea de para-hidroxifenilpiruvat, care este în parte retransformat în tirozină, iar în parte redus la derivați lactici.

În general benignă, tirozinemia neonatală poate produce tulburări de cunoștință și chiar compromite dezvoltarea psihică a copilului.

Tulburările biologice sînt ameliorate prin restricție periodică protidică și aport de vitamină C.

Tirozinemia ereditară se datorează deficienței complete în para-hidroxifenilpiruvatoxidază. Leziunile dominante sînt hepatice și renale, realizînd o ciroză nodulară severă cu insuficiență hepatică progresivă, iar la nivelul rinichiului sindromul Fanconi cu pierdere urinară de aminoacizi, de proteine, fosfați și glucoză cu rahitism secundar.

Alcaptonuria se datorează deficienței de oxigenază homogentizinică la nivelul ficatului și rinichiului prin care degradarea acidului homogentizinic este blocată și acesta este eliminat prin urină. În mediu alcalin, acidul homogentizinic captează oxigenul din aer și se polimerizează într-un pigment melanoid. Urinile expuse la aer se înnegresc mai ales în mediul alcalin (1). Derivatul oxidat al acidului homogentizinic, acidul benzochinonacetic formează prin polimerizare un pigment melanoid, care se acumulează în țesutul conjunctiv, fixat ireversibil pe colagen, constituind așa-numita ocronoză, cu leziuni degenerative la nivelul tendoanelor, cartilajelor articulare și extraarticulare, scleroticii etc.

Se menționează de asemenea, arterite și spondilite caracteristice cu apariție tardivă. Cea mai severă complicație este artropatia ocronotică.

Tratamentul nu este eficace. El constă într-un regim cu restricție de acizi aminați aromatici, greu de realizat, și administrarea unor doze mari de vitamină C, care împiedică oxidarea și polimerizarea acidului homogentizinic.

Albinismul. Afecțiunea rezultă din tulburarea sintezei melaninei de către melanocite cu scăderea melaninei în ochi, piele și păr (fig. IX.7).

Defectul de sinteză poate interesa melanocitele oculare și cutanate (albinism oculocutanat) sau poate fi limitat numai la melanocitele oculare (albinism ocular). Albinismul ocular este transmis printr-o genă recesivă legată de cromozomul X.

Bărbații cu albinism au irisul transparent și o retină depigmentată, care jenează vederea diurnă provocînd fotofobie, scotom central cu nistagmus. Pupilele au un reflex roșietic.

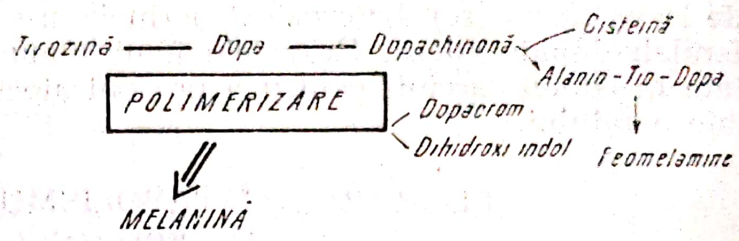


Fig. IX.7 — Sinteza melaninei.

Femeile au irisul parțial depigmentat și retina cu aspect de mozaic.

Albinismul oculocutanat prezintă două forme cu transmisie autozomală recesivă:

1. Albinismul prin deficit de tirozinază în melanocite, cu frecvență de circa 1 : 35 000, cu sensibilitate deosebită a pielii la lumina solară și formare frecventă de keratoze precanceroase și cu fotofobie, astigmatism, nistagmus orizontal și limitare importantă a acuității vizuale. Fundul de ochi este roșu-portocaliu, cu vasele bine vizibile.

2. Albinismul cu tirozinază prezentă, dar cu scăderea tirozinei în melanocite, cu frecvență de circa 1 : 60 000. Pe piele, apar adesea pete și nevi pigmentari, iar modificările oculare sînt mai puțin accentuate (fotofobia și nistagmusul).

ERORI ALE METABOLISMULUI ACIZILOR AMINAȚI SULFURAȚI

HOMOCISTINURIILE

Sînt consecința deficienței în cistationinsintetază sau a insuficienței de remetilare a homocisteinei (fig. IX.8).

Deficiența în cistationinsintetază duce la acumularea plasmatică a substraturilor ei homocistina și, în măsură mai mică, metionina, la eliminarea urinară de homocistină (produs de oxidare al homocisteinei), la absența cistationinei în creier și scăderea sau absența cistinei în urină.

Din punct de vedere clinic, bolnavii au atingeri oculare cu ectopii cristaliniene și un sindrom tromboembolic arterial și venos, uneori destul de sever. Aceste manifestări se datorează probabil acumulării de homocistină, care modifică sinteza glicoproteinelor și provoacă leziuni ale endoteliului vascular.

La aceste manifestări clinice, se mai pot adăuga tulburări cutanate, neuropsihice cu întîrziere mentală sau osteoporoză, laxitate ligamentară, alungirea extremităților.

Simptomatologia clinică se poate ameliora sau normaliza printr-un regim restrîns în metionină și îmbogățit în cistină. Vitamina B_6, coenzima cistationinsintetazei, nu este eficace decît în doze foarte mari și numai în unele cazuri, demonstrînd eterogenitatea genetică a acestei enzimopatii.

Insuficiența de remetilare a homocisteinei duce la creșterea în sînge și în urină a homocistinei, fără creșterea metioninei. Modificările clinice diferă, iar tulburările neuropsihice sînt practic absente.

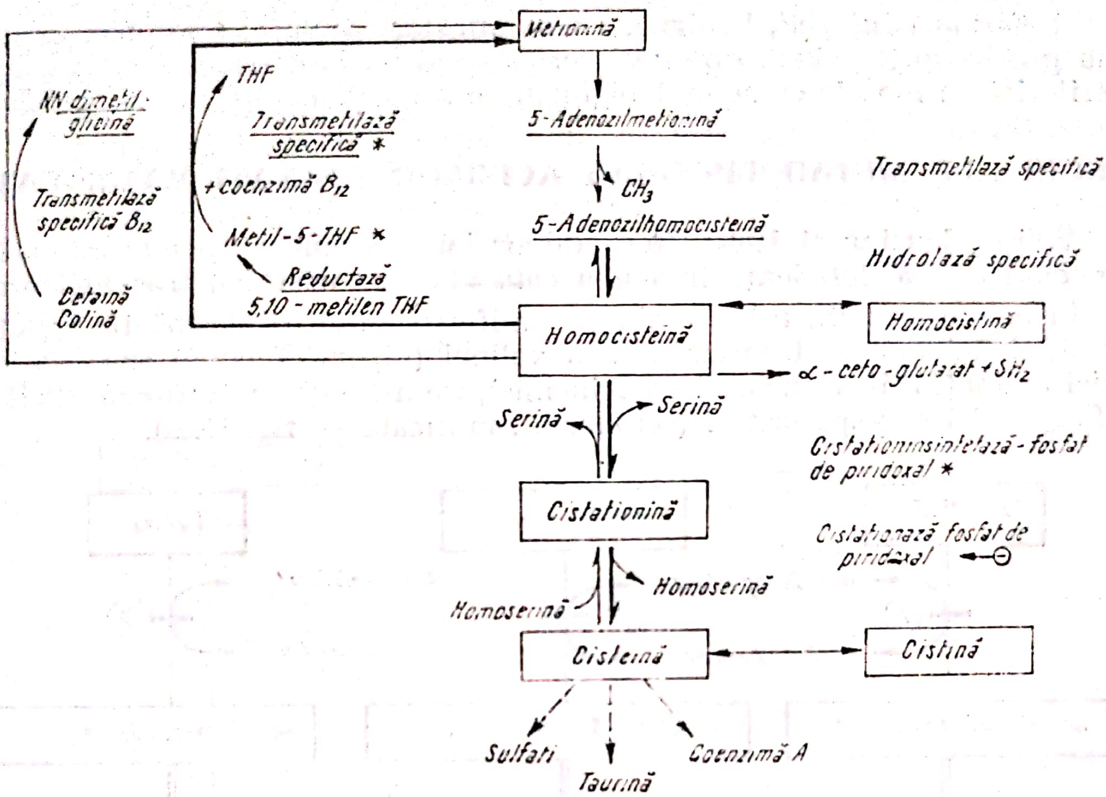

Metionină
NN dimetil-glicină
THF
Transmetilază specifică *
+ coenzimă B12
Transmetilază specifică B12
Metil-5-THF *
Reductază
5,10 - metilen THF
Betaină
Colină
5-Adenozilmetionină
CH3
5-Adenozilhomocisteină
Transmetilază specifică
Hidrolază specifică
Homocisteină
Homocistină
α - ceto-glutarat + SH2
Serină
Serină
Cistationinsintetază - fosfat de piridoxal *
Cistationină
Cistationază fosfat de piridoxal
Homoserină
Homoserină
Cisteină
Cistină
Sulfați
Taurină
Coenzimă A

Fig. IX.8 — Homocistinuriile:
— Locuri de blocaj ce antrenează o homocistinurie.
— Deficit de cistationază: cistationurie.

CISTATIONURIILE

Rezultă din deficiența ereditară transmisă autozomal recesiv de cistationază (fig. IX.8), cu acumulare tisulară de cistationină. Cel mai adesea, anomalia constă din diminuarea legăturii dintre apoenzimă și fosfatul de piridoxal, tulburare reversibilă prin administrarea unor doze mari și vitamină B_6 (1).

Cistationuria poate fi și o condiție dobîndită, ce poate apare în insuficiența hepatică și în neuroblastom.

Se caracterizează prin acumularea de cistină în lizozomii celulelor reticuloendoteliale și în diverse organe.

Deficitul enzimatic cauzal este necunoscut. Cistina nu este găsită crescută în sînge sau în urină. Severitatea manifestărilor clinice depinde de gradul de acumulare tisulară a cistinei.

Se disting trei forme clinice (1):

a) *Forma infantilă neuropatică*, cu debut înainte de un an, în care apare disfuncție tubulară renală cu poliurodipsie, întîrziere în creștere, rahitism hipofosforemic vitaminorezistent și acidoză, constituindu-se un veritabil sindrom Fanconi cu deshidratare, pierdere urinară de glucoză, fosfați, potasiu, amoniac și acizi aminați. Leziunile glomerulare sînt tardive, dar duc la insuficiență renală ireversibilă.

b) *Forma juvenilă*, intermediară, se manifestă printr-o nefropatie mai tardivă ce evoluează către insuficiență renală terminală.

c) *Forma adultului*, benignă, cu manifestări oculare: fotofobie, arsuri sau prurit conjunctival, opacități corneene și conjunctivale și retinopatie periferică în mozaic cu zone depigmentate sau intens pigmentate, cefalee.

ERORI ALE METABOLISMULUI ACIZILOR AMINAȚI RAMIFICAȚI

Valina, leucina și izoleucina, aminoacizi esențiali, se pot acumula în ser cînd există deficiență în etapa catabolică ce urmează transaminării.

În aceste situații, acizii aminați ramificați cresc în plasmă fie izolați, ca în deficiența de transaminare a valinei (hipervalinemie) sau a altor acizi aminați (hiperleucină-izoleucinemie), fie asociați cu creșterea acizilor alfa-cetonici corespunzători (cetonuria ramificată — fig. IX.9).

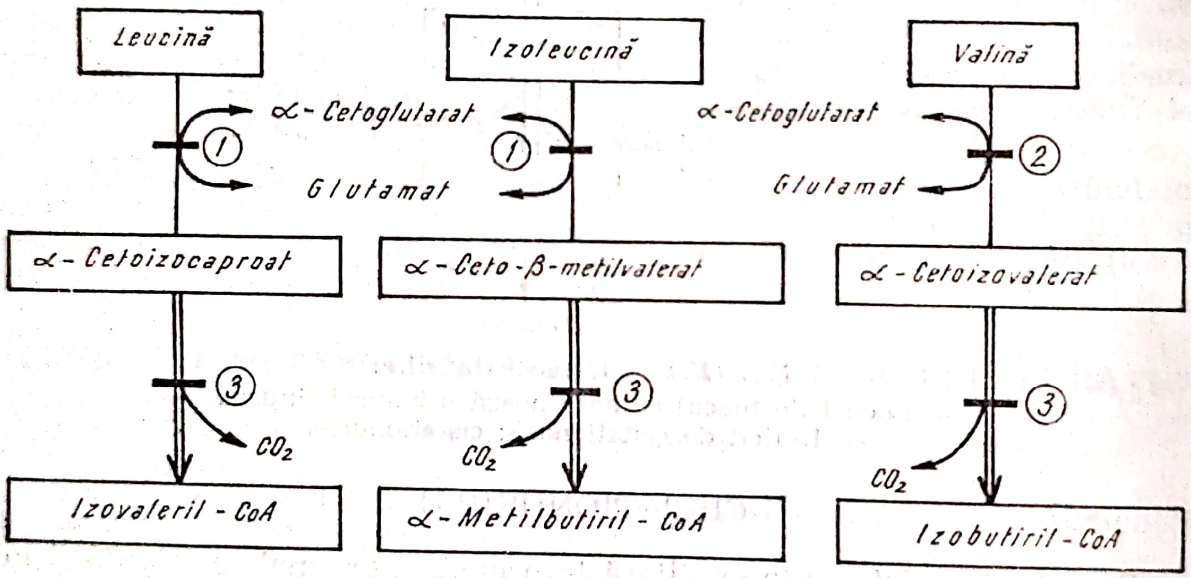

Leucină
Izoleucină
Valină
α-Cetoglutarat
α-Cetoglutarat
①
①
②
Glutamat
Glutamat
α-Cetoizocaproat
α-Ceto-β-metilvalerat
α-Cetoizovalerat
③
③
③
CO2
CO2
CO2
Izovaleril-CoA
α-Metilbutiril-CoA
Izobutiril-CoA

Fig. IX.9 — Cetoaciduria ramificată:
1=Hiperleucin-izoleucinemie; 2=Hipervalinemie: deficiență în valintransaminază.
3=Cetoacidurie ramificată: deficiență în decarboxilaze.

CETOACIDURIA RAMIFICATĂ

Se datorează unei deficiențe globale a decarboxilazelor oxidative ale acizilor alfa-cetonici ramificați cu acumulare consecutivă de leucină, izoleucină, alloizoleucină și valină și de alfa-cetoacizii și alfa-hidroxiacizii corespondenți (fig. IX.9). Este cunoscută și sub numele de „boala cu urină cu miros de sirop de arțar“ și se transmite autozomal recesiv.

Deficiența în carboxilază provoacă acumularea în plasmă și lichidul cefalorahidian a acizilor alfa-cetonici ramificați și a derivaților lor hidroxilați.

Metaboliţii acumulaţi generează o acidoză metabolică severă. Urina are mirosul caracteristic al siropului de arţar sau al zahărului caramelizat, datorită derivaţilor de izoleucină.

Hiperleucinemia poate să ducă la hipoglicemie prin stimularea insulinosecreţiei.

Simptomele apar în primele zile de viaţă: apnee sau respiraţie neregulată, sacadată, dificultăţi de alimentare, vărsături, hipoglicemie, convulsii, rigiditate, ataxie, comă finală. Mirosul urinii seamănă cu cel al siropului de arţar. Uneori evoluţia este mai lentă şi copilul cu întîrziere mentală moare în cîteva luni sau ani.

Aminoacizii respectivi se găsesc în urină, iar deficitul enzimatic poate fi detectat în leucocite şi în culturi de fibroblaşti cutanaţi.

Diagnosticul trebuie stabilit precoce pentru a se putea instaura imediat tratamentul, care constă într-un regim semisintetic cu restricţie de acizi aminaţi ramificaţi şi la nevoie dializă, cu care se obţine prelungirea vieţii.

Există şi o formă ce răspunde la vitamina B_1, care nu impune decît o restricţie proteică moderată (1).

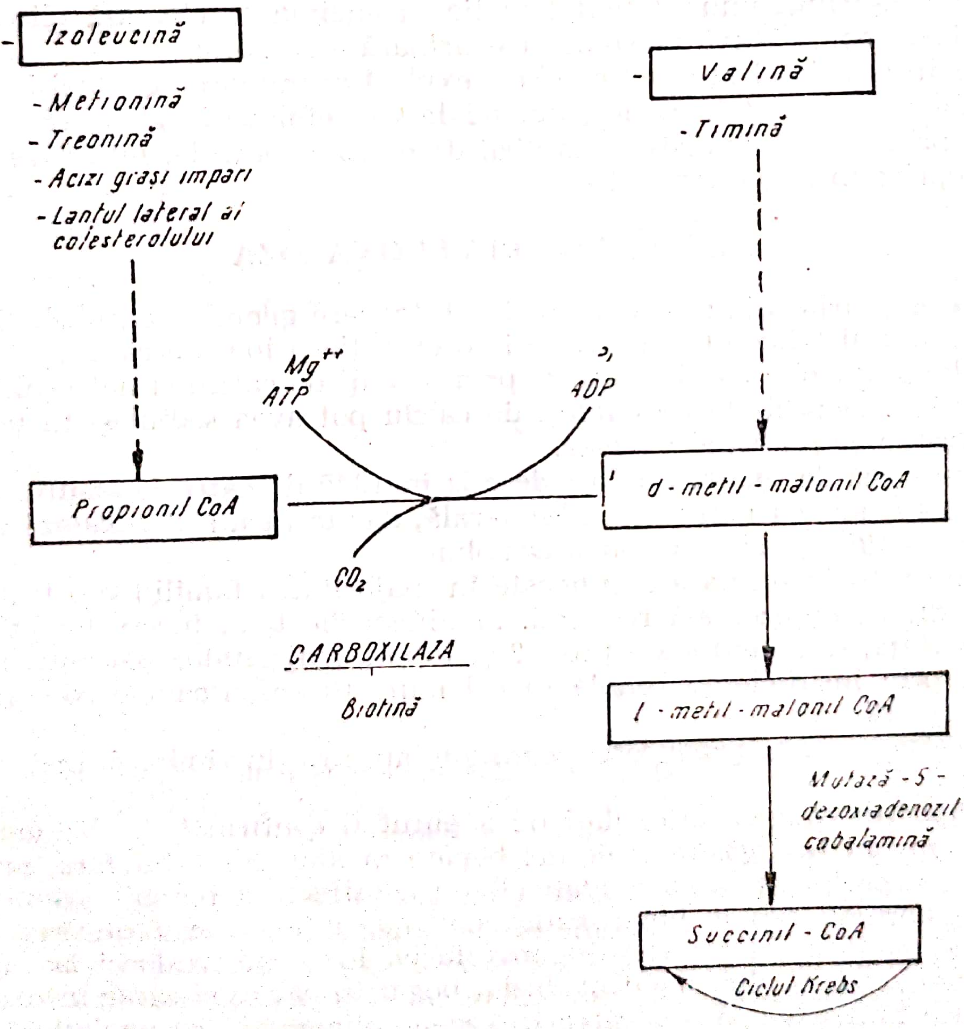

Izoleucină
- Metionină
- Treonină
- Acizi graşi impari
- Lanţul lateral al colesterolului
Valină
- Timină
Mg++
ATP
ADP
Propionil CoA
CO2
CARBOXILAZA
Biotină
d - metil - malonil CoA
l - metil - malonil CoA
Mutază - 5 - dezoxiadenozil - cobalamină
Succinil - CoA
Ciclul Krebs

Fig. IX.10 — Anomalii ale conversiei propionatului în succinat.

Există și anomalii metabolice ale acizilor aminați ramificați fără creșterea nivelului plasmatic al acestora. Aceste anomalii își au sediul dincolo de decarboxilarea oxidativă a leucinei și izoleucinei sau interesează catabolismul acidului propionic, calea catabolică comună a mai multor acizi aminați.

Menționăm, ca cele mai importante, anomaliile conversiunii propionatului în succinat. Aceste enzimopatii ereditare interesează carboxilaza sau mutaza (fig. IX.10) și sînt uneori reductibile prin doze mari de biotină pentru carboxilază sau de vitamină B_{12} pentru mutază.

Blocajul conversiunii propionatului în succinat provoacă o cetoacidoză severă cu deshidratare și comă, care survine neonatal sau ceva mai tardiv. Boala este declanșată de o încărcare proteică exogenă sau endogenă; se corectează prin alcalinizare cu mare dificultate și cel mai adesea este mortală.

TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI GLICOCOLULUI (GLICINEI)

HIPERGLICINEMIA

Este consecința unui deficit hepatic în enzima ce clivează glicocolul, cu creșterea consecutivă plasmatică și urinară a acestuia.

Deficitul enzimei la nivel cerebral explică acumularea glicinei în lichidul cefalorahidian și în creier, ducînd la „encefalopatia glicinică“ manifestată prin crize convulsive, paralizii de origine centrală, întîrziere mentală și oprire în dezvoltare (1).

HIPEROXALURIA ȘI OXALOZA

Hiperoxaluria primară reprezintă o tulburare genetică a metabolismului glicocolului (glicinei), care duce la o excreție urinară crescută a acidului oxalic și glicolic cu nefrolitiază prin oxalați de calciu și nefrocalcinoză consecutivă. Depozitele de oxalați de calciu pot avea sediul și în țesuturile extrarenale realizînd oxaloza.

Primul caz de oxaloză a fost descris în 1925 de către Lepoutre, la un copil de 4¹/₂ ani cu nefrolitiază bilaterală, dar termenul de oxaloză a fost introdus în 1952 de către Chou și Donohue.

Hiperoxaluria primară recunoaște în majoritatea familiilor o transmitere ereditară autozomală recesivă. Manifestările bolii încep din primele luni de viață, se accentuează între 2 și 10 ani, majoritatea pacienților terminînd prin insuficiență renală în cel mult 10 ani. Boala predomină la sexul masculin.

Etiopatogenic. În producerea oxalozei au fost incriminați mai mulți factori:

a) Aportul exogen de oxalați nu a putut fi confirmat. La bolnavii cu oxaloză nu au fost găsite regimuri bogate în alimente oxalofore, iar încărcarea experimentală cu oxalați (4) nu a influențat notabil oxaluria la subiecți normali sau la hiperoxalurici. Pe de altă parte, reducerea oxalaților alimentari nu a redus hiperoxaluria. Prezența oxalozei la sugarii care primesc un regim lactat exclusiv, bogat în calciu și sărac în oxalați, se înscrie împotriva unei încărcări exogene alimentare cu oxalați ca factor etiologic al bolii (5).

b) Un defect de eliminare renală a oxalaților nu a putut fi implicat nici el ca factor determinant în hiperoxaluria primară și oxaloză (1).

c) Schimbarea echilibrului umoral, cu precipitarea consecutivă a oxalatului de calciu este o ipoteză neprobată.

d) Un defect presupus în degradarea endogenă a acidului oxalic, a fost infirmat de faptul că acidul oxalic este un produs de eliminare relativ stabil, nemetabolizabil de către organism și deci eliminat ca atare prin urină.

e) Excesul de convertire a acidului ascorbic în acid oxalic la bolnavii cu hiperoxalurie nu poate fi nici el reținut deoarece s-a dovedit că acidul ascorbic nu contribuie la excesul de oxalați urinari din hiperoxaluria primară (6).

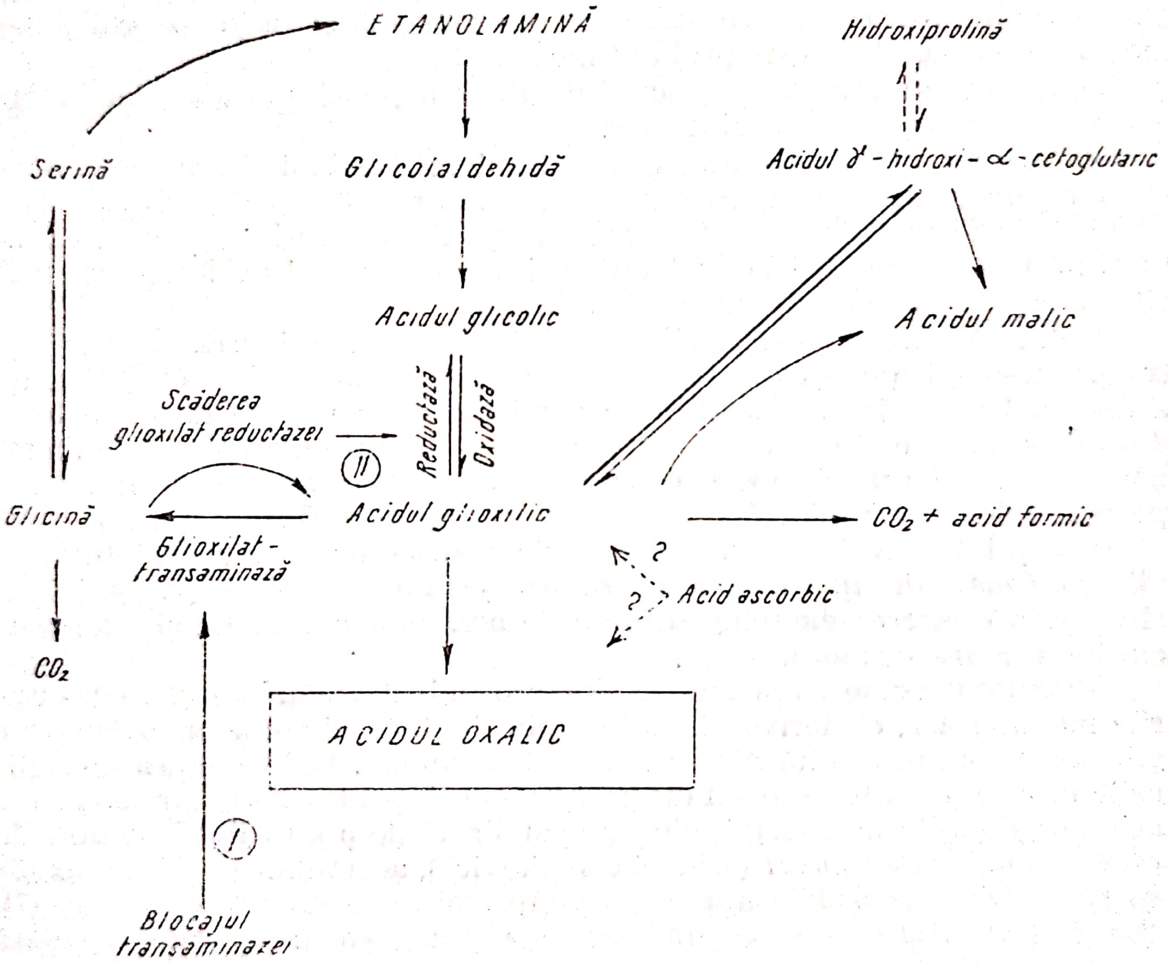

ETANOLAMINĂ
Hidroxiprolină
Serină
Glicoaldehidă
Acidul γ-hidroxi-α-cetoglutaric
Acidul glicolic
Acidul malic
Scăderea glioxilat reductazei
Reductază
Oxidază
II
Glicină
Acidul glioxilic
CO_2 + acid formic
Glioxilat-transaminază
?
?
Acid ascorbic
CO_2
ACIDUL OXALIC
I
Blocajul transaminazei

Fig. IX.11 — Interrelațiile metabolice ale sintezei de acid oxalic: I=Hiperoxalurie de tip I; II=Hiperoxalurie de tip II (modificat după Stanbury, Wyngaarden și Fredrickson).

f) Producerea endogenă excesivă de acid oxalic este ipoteza patogenetică cea mai frecvent invocată în determinarea oxalozei, la care se adaugă — poate — o reducere a resorbției tubulare renale a oxalatului. Tulburarea biochimică ce duce la producerea anormal de crescută a acidului oxalic nu este pe deplin cunoscută, dar pare intim legată de metabolismul glicocolului (fig. IX.11).

Deficitul de piridoxină provocat experimental la animale se însoțește de hiperoxalurie și uneori de oxaloză cu eliminare urinară de oxalat și glicolat (ca în tipul I de la om).

Precursorul imediat al oxalatului la mamifere este glioxilatul, care poate fi format prin oxidarea reversibilă a glicolatului sau prin transaminarea reversibilă a glicocolului prin efectul enzimei glioxilattransaminază. Glicocolul poate fi de asemenea convertit în glioxilat printr-o dezaminare oxidativă ireversibilă. Hidroxiprolina poate fi, la rîndul ei, sursă de glioxilat pe calea acidului gamma-hidroxi-alfa-cetoglutaric.

Acidul ascorbic este un precursor al oxalatului la om, dar reacțiile intermediare nu au fost complet definite. Printr-un complex enzimatic glioxilatul este oxidat ireversibil în formiat și CO_2.

S-a constatat că în oxaloză nu există o supraproducție primitivă de glioxilat din precursorii săi (glicocol, hidroxiprolină, acid ascorbic), iar metabolismul acestuia este profund modificat.

Ca urmare a reducerii producerii de glicocol și CO_2 din glioxilat, crește atît glioxilatul cît și oxalatul urinar.

Deficiențele metabolismului glioxilatului pot fi situate în diverse etape. O parte din glioxilat este decarboxilat, rezultînd CO_2 și acid formic. Determinările făcute direct pe țesuturi au arătat că decarboxilarea glioxilatului nu este modificată la pacienții cu hiperoxalurie și oxaloză, iar capacitatea acestui sistem este destul de limitată.

O altă cale metabolică a glioxilatului este transaminarea sa în glicocol printr-o reacție a cărei coenzimă este piridoxalfosfatul. O deficiență a acestei transaminaze specifice ar explica toate perturbările metabolice din hiperoxalurie și oxaloză, ținînd seama de faptul că această cale metabolică normală este de mare capacitate întrucît *in vivo* cea mai mare parte a oxidării glioxilatului la CO_2 are loc pe calea glicocolului (1).

Blocajul la nivelul conversiunii prin transaminare a glioxilatului în glicocol *constituie tipul I de hiperoxalurie* (acidurie glicolică) (v. fig. IX.11) și duce la creșterea excreției urinare de acid oxalic, glicolat și oxalat de calciu cu nefrocalcinoză.

Glioxilatul poate avea încă o altă proveniență metabolică. În țesuturile mamiferelor, el derivă din acidul glicolic a cărui sursă endogenă este glicolaldehida, provenită din serină și etanolamină. Oxidarea acidului glicolic în acid glioxilic este catalizată de o glicolicacidoxidază, iar reducerea acidului glioxilic în acid glicolic este catalizată de o glioxilatreductază. În *hiperoxaluriile de tipul II* (aciduria L-glicerică), acumularea acidului oxalic este consecința probabilă a unei activități mai reduse a acestei enzime (7). Hidroxipiruvatul care se acumulează este redus prin lacticodehidrogenază în acid L-gliceric.

Prin intervenția blocajului enzimatic în calea metabolică a glioxilatului, acesta se acumulează și se transformă în acid oxalic. Acidul oxalic nu mai este metabolizat în continuare și trebuie să fie eliminat.

Morfopatologie. Afectarea renală este constantă, tubii renali fiind plini cu cristale de oxalat. Aceste cristale se găsesc și în țesutul interstițial, fără a se putea stabili cu precizie dacă este vorba de depozite interstițiale primitive sau de depozite secundare ruperii tubilor renali. Ulterior, apare o reacție scleroasă cu infiltrate celulare în vecinătatea acestor depozite, realizînd un aspect de pielonefrită cronică.

Depozitele oxalice interesează și alte organe, element important de diagnostic al oxalozei: oasele, cartilajele, miocardul, sistemul vascular, tiroida, splina, ficatul, timusul, hipofiza, suprarenalele, pancreasul și paratiroidele.

Prezența în diverse organe a cristalelor de oxalat în contextul datelor de anamneză constituie o cvasi certitudine de oxaloză.

Clinică. În cazurile tipice, boala evoluează ca o litiază oxalică, asociată cu o nefrocalcinoză, care duce la insuficiență renală. Calculii sînt deseori bilaterali, recidivanți și de natură oxalică pură. Existența frecventă a unei infecții urinare cu urini alcaline poate duce la precipitarea concomitentă a fosfatului de calciu sau a fosfatului amoniacomagnezian. Apariția unei insuficiențe renale în prezența unei litiaze oxalice la un copil sau chiar la un adult tînăr, mai ales cînd există și antecedente familiale de nefrolitiază, permite ușor diagnosticul de oxaloză.

La insuficiența renală contribuie și pielonefrita, care se datorează pe de o parte precipitării masive a cristalelor de oxalați, iar pe de alta infecției deseori asociate. Tensiunea arterială inițial este normală; hipertensiunea apare tardiv și inconstant în evoluția bolii.

Litiaza renală poate uneori lipsi și în aceste cazuri diagnosticul este mai dificil: afecțiunea se prezintă ca o insuficiență renală progresivă, cu proteinurie și deseori infecție urinară. În aceste situații, orientarea către diagnosticul de oxaloză se face pe baza evoluției, a noțiunii de boală familială sau pe existența unor alte atingeri viscerale, cum ar fi o tulburare de conducere atrioventriculară datorită infiltrației miocardului cu cristale de oxalați.

Rinichii nu sînt măriți, deși există un anumit grad de hidronefroză. S-au descris depozite de oxalați în sinoviale și uneori manifestări articulare datorită reacțiilor inflamatorii inițiate de aceste cristale.

La copil, oxaloza se însoțește de anomalii osoase și de tulburări în dezvoltare, manifestate prin întîrziere staturoponderală. La adult, în cadrul unei dezvoltări satisfăcătoare, deseori apare o osteopatie caracterizată prin liză osoasă, calcificări metastatice, reacție fibroosteoclazică la examenul histologic, semne care pledează pentru o osteodistrofie indusă de un hiperparatiroidism secundar.

Pe lîngă manifestările caracteristice oxalozei, au mai fost semnalate o serie de tulburări a căror dependență de creștere a oxalemiei nu este unanim admisă. Astfel au fost descrise:

— Tulburări nervoase sub formă de psihoze depresive, stări de anxietate, manifestări ipohondrice, migrene, nervite și nevralgii diferite (sciatică, nevralgie intercostală, occipitală sau brahială); crize epileptiforme au fost menționate la bolnavi cu cristale de oxalat în lichidul cefalorahidian.

— Tulburări digestive necaracteristice: dispepsii gastrice banale, gastralgii violente, gastroduodenite cu hematemeză, enterocolită mucomembranoasă, constipație, litiază intestinală cu concrețiuni alcătuite din fosfat și oxalat de calciu.

— Manifestări articulare greu de diferențiat de poliartrita reumatoidă. Unii autori au propus denumirea de „gută oxalică“ pentru manifestările dureroase articulare și musculare asemănătoare celor din gută, cu apariție de tofi. Acești bolnavi prezentau, în plus, migrene, crize gastrice și intestinale, enterocolită mucomembranoasă, hipotensiune arterială și variate fenomene psihastenice și neuroastenice.

— Tulburări respiratorii sub formă de accese de astm.

— Tulburări urinare, care sînt expresia oxaluriei și precipitării oxalatului de calciu în căile urinare. În aceste cazuri apar colici renale tipice însoțite de tenesme vezicale, disurie, polakiurie.

Diagnosticul se bazează pe anamneză, dozarea oxaluriei și oxalemiei și pe biopsia renală. Aprecierea exactă a anionului oxalic întîmpină numeroase dificultăți, confirmate prin numărul mare de tehnici propuse.

Cifrele normale ale oxaluriei la normali sînt de ordinul 10—30 mg/24 ore. Cînd oxaluria depășește 100 mg/24 ore, diagnosticul unei tulburări metabolice primitive este foarte probabil. Cu toate acestea, variațiile zilnice sînt considerabile și dozările necesită a fi repetate. În plus, apariția insuficienței renale scade întrucîtva cifrele oxaluriei. Se consideră că aproximativ o treime din oxalatul urinar provine din acidul ascorbic ingerat, cîteva miligrame derivă din oxalatul alimentar și poate din unii precursori cum ar fi acidul glicolic și glioxilic din vegetalele cu frunze. Restul acidului oxalic eliminat este de origină endogenă. În hiperoxalurii, valorile oxalatului urinar se situează între 100 și 400 mg/24 de ore (1).

Hiperoxaluria nu este specifică oxalozei întrucît ea se întîlnește în condiții patologice foarte variate: gută, boli hepatice și biliare, diabet zaharat, litiaza renală de diferite tipuri, sarcoidoză, insuficiență cardiacă (hiperoxalurie secundară). Cu toate acestea, determinarea hiperoxaluriei permite depistarea precoce a formelor latente în familiile bolnavilor cu oxaloză.

În ceea ce privește oxalemia, aceasta este determinată mult mai rar, datorită impreciziei metodelor de dozare. Valorile normale ale oxalemiei se situează sub cifra de 0,8 mg% (0,4—0,6 mg%). Oxalemia poate fi crescută și în unele afecțiuni hepatice, respiratorii, în retențiile biliare experimentale, în cardiopatiile decompensate și în coma diabetică.

Trebuie menționat faptul că oxalemia este semnificativ crescută în prezența unei insuficiențe renale avansate, abstracție făcîndu-se și aici de criticile de principiu ce se pot face în legătură cu metodele de dozare. Oricum, cifrele oxalemiei trebuie interpretate și în funcție de gravitatea insuficienței renale.

Calcemia este în general crescută, în timp ce valorile fosforului seric sînt normale în absența insuficienței renale. Hipercalcemia, prezentă uneori chiar în cazuri de insuficiență renală, poate fi pusă în legătură cu frecvența menționată a osteodistrofiilor și a unui hiperparatiroidism secundar.

Hiperuricemia a fost prezentă la un sfert din pacienții cu hiperoxalurie, corelată uneori cu un anumit grad de azotemie, dar și independent de aceasta. Hodgkinson menționează că o dietă bogată în purine provoacă creșterea unei excreții rapide de oxalați la bolnavii cu hiperoxalurie, iar Hockaday și colab. (3) consideră că retenția renală de urați poate fi secundară creșterii concentrației în celulele tubulare renale a unor acizi organici ca acidul oxalic, glioxilic ori glicolic, posibil pentr-un mecanism similar cu acela prin care acidul lactic interferează cu secreția tubulară de urați.

Explorarea radiologică a abdomenului la pacienții cu hiperoxalurie pune în evidență prezența de calculi renali sau de nefrocalcinoză, eventual a ambelor aspecte. Calculii sînt cel mai adesea denși, formați din oxalați de calciu cu o structură cristalină caracteristică, cu spiculi ce iradiază de la un punct central. Dacă se asociază infecția urinară, calculii pot conține pe lîngă oxalatul de calciu cantități variabile de magneziu, fosfat sau carbonat.

Forme clinice. În afara formelor clinice de hiperoxalurii primare descrise (tipul I și tipul II), există și hiperoxalurii secundare prin carență de vitamină B_1, vitamină B_6, intoxicație cu etilenglicol sau intoxicație oxalică.

În carența de piridoxină (vitamină B_6) are loc o tulburare a conversiunii glioxilatului în glicină, ca și în hiperoxaluria primară (deficit de glioxilattransaminază). Hockaday și colab. (3) consideră că în hiperoxaluria primară există un deficit de apoenzimă la acest nivel, iar în hiperoxaluria secundară o deficiență de coenzimă vitaminică, respectiv de piridoxină.

O altă formă de hiperoxalurie secundară este întîlnită în disfuncțiile ileale (afecțiuni inflamatorii sau rezecții întinse), care duc la o hiperoxalurie pură fără acidurie glicolică sau glicerică, deoarece metabolismul glioxilatului este normal. Hiperoxaluria în aceste situații se datorează absorbției crescute de oxalați alimentari ce pare legată de steatoree. Grăsimile neabsorbite ar putea fixa calciul alimentar și ar diminua astfel proporția de oxalați de calciu neabsorbabili în profitul oxalaților de sodiu perfect absorbabili (7).

Prognosticul este variabil. La pacienții cu debut precoce al bolii, evoluția poate fi rapidă, în timp ce la cei cu debut tardiv, progresiunea este de obicei mai lentă, cu posibilitate de supraviețuire pînă la a 4-a sau a 6-a decadă de viață.

Tratament. Ca măsuri preventive, se recomandă o restricție alimentară în oxalați, lipide și calciu, precum și administrarea de colestiramină, care poate agrava steatoreea dar diminuă absorbția de oxalați prin sechestrarea acestora.

Întrucît o parte din oxalatul urinar derivă din glicină, s-a încercat un regim de restricție proteică și administrarea de benzoat de sodiu, în ideea devierii glicocolului de la calea sa metabolică normală spre formarea de acid hipuric. Rezultatele au fost tranzitorii și minime, deoarece fracțiunea oxalatului urinar derivat din glicocol reprezintă mai puțin de 0,5% din *turnover*-ul acestuia (1).

Administrarea de vitamină B_6 (200—400 mg/zi) s-a dovedit eficace numai în hiperoxaluriile secundare prin deficiență de piridoxină și uneori în hiperoxaluria de tip I. Tratamentul a fost propus în ideea de a crește disponibilitatea de glioxilattransaminază. Frederick și colab. (8) au obținut unele rezultate favorabile prin regimuri bogate în fosfat. Același autor a experimentat unii analogi ai oxalatului ca inhibitori ai oxidării glioxilatului. Una din aceste substanțe, hidroximetansulfonatul de sodiu, activă *in vitro*, nu s-a dovedit eficace *in vivo*.

Administrarea de fosfați poate reduce formarea de calculi.

Ca în toate formele de litiază renală, se recomandă o ingestie crescută de lichide.

Transplantul de rinichi nu a dat rezultate, în rinichiul transplantat depunîndu-se rapid oxalat de calciu.

BIBLIOGRAFIE — Hiperoxaluria şi oxaloza

1. **Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S.** — The Metabolic Basis of Inherited Disease, McGraw-Hill Book Company N. Y., 1966.
2. **Chou L. Y., Donohue W. L.** — Oxalosis: Possible „inborn error of metabolism" with nephrolithiasis and predominating features, Pediatrics, 1952, 10, 600.
3. **Hockaday T. D. R., Clayton J. E., Fredrick E. W., Smith L. R. Jr.** — Primary hyperoxaluria, Medicine, 1964, **43**, 315.
4. **Argher H. E., Dormer A., Scowen E. F., Watts S. R. E.** — The aetiology of primary hyperoxaluria, Brit. Med. J., 1958, 1, 175.
5. **Mincu I., Dumitrescu C.** — Diagnosticul şi terapeutica actuală în oxaloză şi oxalurie, Med. Internă, 1971, XXIII, 5.
6. **Atkins G. L., Dean B. M., Griffin W. J., Scowen E. F., Watts R. W. E.** — Primary hyperoxaluria: The relation between ascorbic acid and the increased urinary excretion of oxalate, Lancet, 1963, 2, 1 096.
7. **Bariety M., Bour H.** — Maladies metaboliques et de la nutrition, Ed. J. B. Baillière, Paris, 1978.
8. **Frederick E. W., Rabkin M. T., Smith L. H. Jr.** — Primary hyperoxaluria: defect in glyoxylate metabolism, J. Clin. Invest., 1962, 41, 1 358.

ERORI DE DEGRADARE A ACIZILOR IMINICI

HIPERPROLINEMIILE

Sînt descrise două tipuri:

— *tipul I*, datorat deficienţei de L-prolinoxidază mitocondrială (fig. IX.12);

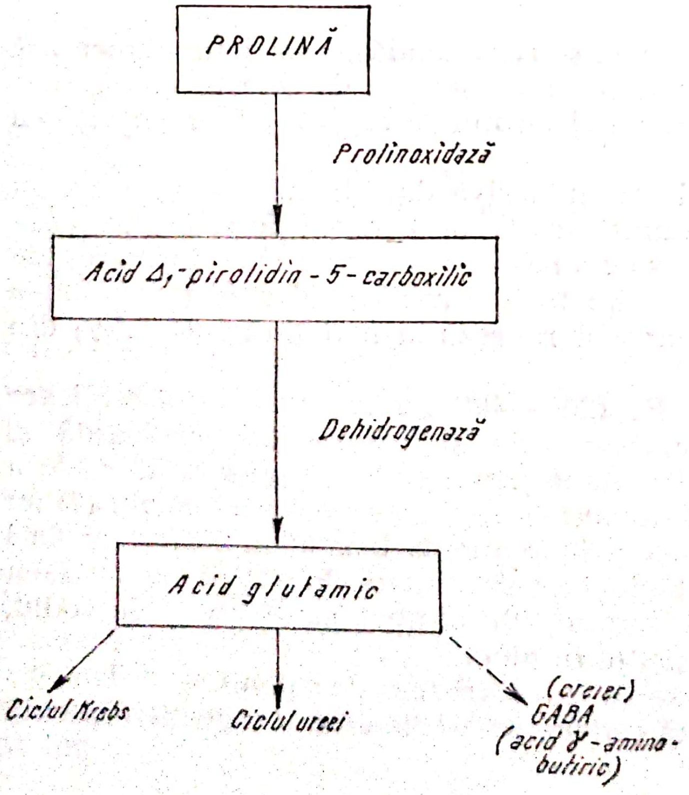

PROLINĂ
Prolinoxidază
Acid Δ1-pirolidin-5-carboxilic
Dehidrogenază
Acid glutamic
Ciclul Krebs
Ciclul ureei
(creier)
GABA
(acid γ-amino-butiric)

Fig. IX.12 — Hiperprolinemii.

— *tipul II,* datorat deficienței în dehidrogenază citozolică a acidului Δ_1-pirolidin-5-carboxilic.

Clinic, se pune în evidență o nefropatie hematurică ereditară cu transmisie autozomică dominantă și tulburări neurologice (epilepsie și înapoiere mentală). Prolina este crescută în plasmă, în tipul I ea apare în urină asociată și cu hidroxiprolina și glicocolul, pe cînd în tipul II ultimii doi aminoacizi lipsesc.

HIDROXIPROLINEMIILE

Deficiența enzimatică responsabilă este o hidroxiprolinoxidază, care duce la creșterea hidroxiprolinei libere în plasmă și urină.

Boala pare benignă și se caracterizează printr-o înapoiere mentală, care pare a fi asociată și independentă de tulburarea metabolică.

ERORI CONGENITALE ALE METABOLISMULUI LIPIDIC*

Marea majoritate a acestor erori sînt boli ale stocajului lizozomal și, cu o singură excepție, se datorează unor anomalii transmise autozomal recesiv (1—3).

În ultimii ani, s-au înregistrat progrese remarcabile în diagnosticul enzimatic al fenotipurilor homozigoți atît postnatal (5), cît mai ales prenatal, fapt care, sub aspect profilactic, are o deosebită importanță. În același context al medicinii preventive se înscriu acțiunile „screening“ de depistare a fenotipurilor heterozigoți bazate tot pe enzimodiagnostic (9). Foarte recent, subpopulațiile heterozigote ale unor lipidoze sînt investigate neurobiologic în cadrul geneticii comportamentale (4).

Din punct de vedere terapeutic, au apărut metode deosebit de îndrăznețe, cum sînt înlocuirea enzimei deficitare și ingineria genetică. Prima metodă a fost aplicată cu succes în lipidoza glucosilceramidică (boala Gaucher) și în deficitul de alfa-galactozidază A (boala Fabry), iar cea de a doua metodă este în curs de experimentare.

Eredopatologia lipidică apare actualmente ca un capitol „renovat“ și susceptibil de înnoiri nosologice. Chiar dacă bolile ce vor fi descrise nu au o penetranță așa de mare în populația generală cum este cea de la hiperlipoproteinemii, studiul lor devine interesant cel puțin din punctul de vedere al patologiei biochimice și moleculare (3).

DEFICITUL FAMILIAL DE LIPOPROTEINE

A-BETA-LIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ (ACANTOCITOZA, SINDROMUL BASSEL-KORNZWEIG)

Este o boală transmisă autozomal recesiv, caracterizată la homozigot prin lipsa totală din plasmă a LDL, VLDL, chilomicronilor, sindrom de malabsorbție sever, retinită pigmentară, acantocitoză și ataxie (3; 6; 7; 8; 10). De la prima descriere a bolii, în 1950, de către Bassen și Kornzweig, au fost raportate, pînă în 1978, 43 de observații (7).

---

* O listă a abrevierilor folosite în cadrul metabolismului lipidic se găsește la capitolul VI (Hiperlipoproteinemiile).

Patogenie. Fiziopatologie. Principala anomalie biochimică este blocajul sintezei apoproteinei B. Deoarece se presupune că LDL au un rol deosebit în stabilitatea structurală și funcțională a membranelor plasmatice, se postulează că în cazul a-beta-lipoproteinemiei celulele cu membrane bogate în lipide, așa cum sînt eritrocitele, celulele din retină sau din sistemul nervos vor fi afectate structural și funcțional, explicînd acantocitoza, degenerescența nervoasă și retiniană. Lipsa chilomicronilor și VLDL din celulele epiteliale ale mucoasei intestinale împiedică încorporarea trigliceridelor sintetizate la acest nivel, ceea ce ar explica — în parte doar — malabsorbția grăsoasă și consecințele sale. Una din ele este deficitul sever și prelungit de vitamină E, care contribuie la rîndul său la producerea degenerescenței neuronale. Carența în vitamină A, datorată tot malabsorbției lipidice, ar facilita degenerescența pigmentară a retinei (7; 8; 10).

Tabloul clinic. Sindromul de malabsorbție domină tabloul chiar de la naștere, manifestîndu-se sub formă de steatoree, inapetență, vărsături, abdomen protuberanțial. În jurul vîrstei de 5 ani, apar simptome și semne neuromusculare, mers nesigur, mișcări coreoatetozice, areflexie osteotendinoasă, semnul Romberg pozitiv, ataxie cerebeloasă, hipotonie cu atrofie musculară, ptosis bilateral, paralizia mușchilor extraoculari, întîrziere mentală, dizartrie. La vîrsta adolescenței, se instalează cecitatea nocturnă, scăderea acuității vizuale, scotoame, strabismul, nistagmusul și, în final, retinita pigmentară (7; 8; 10). Destul de precoce apare o anemie hemolitică cauzată de anomaliile de formă și funcție ale eritrocitelor, 40—80% din acestea sînt modificate caracteristic sub formă „de spini“ sau „arici“ (acantocite). Acantocitele au o mare fragilitate la agenți mecanici, termici și lizolecitină, ceea ce explică sindromul hemolitic. Adeseori a fost semnalat și un sindrom hemoragipar cauzat de carența în vitamina K. Frecvent, apare și o steatoză hepatică.

Copiii afectați prezintă tulburări majore de creștere și dezvoltare și au o speranță de viață foarte mică (7; 8).

Tabloul biochimic este caracteristic (2; 8; 10):

— lipsa totală din plasmă a LDL, VLDL și chilomicronilor, adică a lipoproteinelor ce conțin apoproteina B;

— lipidele serice au o concentrație aproximativ cu 50% sub limita inferioară a normalului; ele provin din HDL, care au o distribuție cantitativă aproape normală, dar o compoziție crescută în apoproteină C_{II} și sfingomielină;

— lipoproteinlipaza și lizolecitincolesteroaciltransferaza au activitatea scăzută.

Diagnosticul pozitiv al fenotipului homozigot se bazează pe datele clinice sugestive: acantocitoza, malabsorbția grăsimilor, retinita pigmentară și tulburările neuromusculare, cărora li se adaugă *marker*-ul biochimic: demonstrarea absenței din plasmă a apoproteinei B, deci a LDL, chilimicronilor și VLDL.

Fenotipii heterozigoţi sînt normali din punct de vedere clinic şi biochimic, ca atare nu pot fi diagnosticaţi decît în prezenţa copiilor homozigoţi (7; 8).

Tratament. Simptomele şi semnele majore pot fi parţial prevenite şi ameliorate printr-un regim alimentar din care lipsesc acizii graşi cu lanţ lung sau prin utilizarea trigliceridelor cu lanţ mediu (MCT: „medium chain triglycerides“). Această dietă ameliorează steatoreea deoarece acizii graşi cu lanţ mediu se absorb pe cale portală fără a necesita încorporarea în chilomicroni sau VLDL, aşa cum este cazul cu acizii graşi cu lanţ lung. Terapia cu vitaminele A şi E, deşi justificată teoretic, nu corectează tulburările retiniene şi nervoase. Apariţia sindromului hemoragipar impune terapia cu vitamină K (7; 8; 10).

HIPO-BETA-LIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ

Hipo-beta-lipoproteinemia familială este o boală transmisă autozomal dominant, caracterizată prin scăderea concentraţiei LDL, anomalie prezentă atît la homo- cît şi la heterozigoţi. De la prima descriere (Salt 1960), au fost comunicate foarte puţine observaţii (7; 8; 10).

Patogenie. Mecanismul de producere al hipo-beta-lipoproteinemiei nu se cunoaşte. Este posibilă supresia sintezei VLDL şi LDL. La heterozigoţi, s-a demonstrat reducerea ratei sintezei apoproteinei B în VLDL, ceea ce induce scăderea apoproteinei B în LDL (7; 8).

Tablou clinic şi biochimic. Fenotipul homozigot prezintă o simptomatologie similară cu cea din a-beta-lipoproteinemie. Spectrul lipidic şi lipoproteinic seric este identic cu cel din a-beta-lipoproteinemie.

Fenotipul heterozigot se caracterizează prin aceleaşi simptome şi semne ca homozigotul; acestea debutează în primele luni de viaţă, dar sînt de intensitate mult redusă. Cei mai mulţi heterozigoţi sînt asimptomatici. Concentraţia LDL şi VLDL este scăzută în ser, la fel şi a trigliceridelor şi colesterolului (7; 8; 10).

Diagnosticul se stabileşte pe baza tabloului biochimic descris anterior. O problemă deosebită este aceea a diferenţierii fenotipilor homozigoţi din hipo-beta-lipoproteinemie de cei din a-beta-lipoproteinemie, care din punct de vedere biochimic sînt identici. În acest caz, „screening“-ul familial evidenţiază un spectru lipidic şi lipoproteinic normal în a-beta-lipoproteinemie, în timp ce în hipo-beta-lipoproteinemie jumătate din rudele de gradul I prezintă o scădere cu 50% faţă de normal a concentraţiei LDL, VLDL, colesterolului şi trigliceridelor.

Diagnosticul neonatal se poate stabili prin dozarea col-LDL în sîngele recoltat din cordonul ombilical.

În prezenţa heterozigoţilor cu hipo-beta-lipoproteinemie este necesară excluderea fenocopiilor adică a hipo-beta-lipoproteinemiilor secundare din insuficienţa hepatică severă, malnutriţie, anemii severe, hipertiroidism (7; 8; 10).

Tratamentul fenotipilor homozigoţi sau heterozigoţi simptomatici este similar cu cel din a-beta-lipoproteinemie.

DEFICITUL FAMILIAL DE HDL

Boala Tangier (an-alfa-lipoproteinemia) este transmisă recesiv și caracterizată prin deficit sever sau absența HDL normale, acumulare de esteri de colesterol în țesuturi și tulburări neurologice. De la prima descieri a bolii (Fredrickson, 1961), la un copil de 5 ani originar din insula Tangier, S.U.A., s-au acumulat în total 26 observații (7; 8; 10).

Patogenia. Anomalia majoră din boala Tangier ar fi un defect structural al apoproteinei A_I, care induce perturbarea asamblării particulelor de HDL. Cînd sînt prezente în plasmă, macromoleculele de HDL au un raport modificat al apoproteinelor: apo $A_{II} >$ apo A_I (8).

Deși HDL sînt absente sau foarte mult scăzute, în această boală nu s-a demonstrat o aterogeneză precoce. Fenomenul se explică prin faptul că esterii de colesterol se depozitează numai în macrofagele sistemului reticuloendotelial și nu în celulele musculare netede din pereții arterelor (7; 8; 10).

Tabloul clinic și biochimic. Boala a fost diagnosticată la vîrste între 2—69 ani. Tabloul clinic este expresia modificărilor țesutului limfatic consecutive depunerilor esterilor de colesterol, cărora li se adaugă opacifierea corneeană, tulburările neurologice și cardiovasculare. Afectarea țesutului limfatic se traduce prin adenosplenomegalie și mai ales prin hipertrofia și colorarea amigdalelor în galben oranj. Tulburările neurologice compromit prognosticul funcțional al bolnavilor, fiind vorba de o neuropatie de tipul mononevritei multiplex. Modificările cardiovasculare (angina pectorală, sufluri sistolice) sînt inconstante și necaracteristice, nepermițînd diagnosticul de ateroscleroză precoce (7; 8; 10).

Explorările biochimice evidențiază hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, absența sau scăderea marcată a HDL, scăderea concentrației LDL, creșterea moderată a VLDL și chilomicronemie bazală. La unii bolnavi, activitatea LCAT și LPL este scăzută (7; 8; 10).

Diagnostic. Fenotipul homozigot este diagnosticat pe baza tabloului descris anterior. Fenotipul heterozigot este asimptomatic, depistarea lui făcîndu-se prin dozarea HDL care prezintă valori scăzute.

În prezența hipo-HDL se vor exclude: deficitul familial de LCAT și stările caracterizate prin scăderea HDL: diabetul zaharat, obezitatea, ateroscleroza, HLP familiale tip I, IV, V, sedentarismul, uremia (7; 8; 10).

Tratamentul nu este specific, ci numai simptomatic, vizînd neuropatia. Dieta hipolipidică corectează hiper-Tg (7).

Hipo-alfa-lipoproteinemia familială prin apoproteină A_I-Milano (11, 12) descrisă în 1980 este o anomalie familială a lipoproteinemiilor caracterizată prin: hipocolesterolemie, hipertrigliceridemie și scăderea marcată a HDL serice. Aceste modificări au fost evidențiate la membrii unei familii din Milano (tatăl și doi copii investigați din 3), care nu prezentau nici o acuză clinică fiind considerați aparent sănătoși. Investigațiile țintite nu au depistat ateroscleroza nici la probanzi, nici la rudele de gradul I. Explorările lipidologice relevă scăderea marcată a apoproteinei A_I, prezența izoapoproteinelor A_I, creșterea diametrului HDL (120 v.s. 94 Å), comportament normal al LCAT și LPL. Studiul apoproteinei A_I pune în evidență prezența a două resturi de cisteină și izoleucină, care nu există în molecula de HDL provenită de la martori. Aceasta este prima anomalie structurală a secvențelor aminoacidice descrisă în patologia lipoproteinică, apoproteina de acest tip fiind denumită „apoproteina A_I-Milano“ sau „apoproteina A_I-cys“. Aceasta are o greutate moleculară relativă de 28 000 și poate forma fie dimeri (apo A_I-cys — apo A_I-cys cu greutatea moleculară relativă de 35 000), fie complexe disulfidice cu apoproteina A_{II} (apo A_I-cys-Apo A_{II}). În felul acesta se explică apariția izoapoliproteinelor A_I.

Expresia clinică și mecanismul de producere al acestei anomalii sînt încă necunoscute.

Boala „ochilor de pește“. În anul 1979 Carlson și Philipson publică observația unei familii (tatăl și 3 fiice) la care se semnalau: opacități corneene masive cu tulburări severe de vedere, ateroscleroză manifestată clinic prin infarct miocardic la vîrstă înaintată; hipertrigliceridemie, hiper-VLDL, hiper-LDL, scădere marcată a HDL, apoproteinelor A_I și A_{II}, valori normale ale colesterolului seric total și esterificat, activitate normală a LCAT și LPL (14).

Tulburarea clinică majoră este opacitatea corneeană masivă, care dă ochilor un aspect caracteristic.

Mecanismul de producere al bolii nu este cunoscut. Este probabil ca modificarea primară să fie hipo-HDL, care produce vicierea catabolismului VLDL și LDL, ceea ce explică creșterea concentrației lor alături de hipetrigliceridemie. Totuși, activitatea LCAT și LPL este normală.

Tabloul clinic și biochimic pretează la confuzii cu boala Tangier și deficitul familial în LCAT (15).

DEFICITUL FAMILIAL DE LCAT

Deficitul familial de LCAT este transmis autozomal recesiv și caracterizat clinic prin: opacitate corneeană, anemie, proteinurie cu insuficiență renală progresivă, iar din punct de vedere biochimic prin reducerea marcată în sînge a esterilor de colesterol și lizolecitinei. Prima descriere a bolii a fost făcută în 1967 la o familie de norvegieni, de către Gjone și Norum. Pînă în prezent se cunosc 14 bolnavi (10; 16).

Patogenie. Deficitul de LCAT afectează metabolismul lipidic și lipoproteinic pe mai multe linii: 1. Perturbă esterificarea lecitinei și colesterolului, care se acumulează în țesuturi sub forma „celulelor spumoase“. 2. Modifică compoziția HDL, ceea ce, împreună cu deficitul de LCAT, produce încetinirea catabolismului chilomicronilor, VLDL și LDL. 3. Ca o consecință, concentrația HDL scade, reducîndu-se astfel transportul colesterolului esterificat de la țesuturi spre ficat. Acesta se va acumula: în membrana eritrocitelor explicînd scăderea rezistenței lor și apariția hemolizei, în celulele musculare din pereții arterelor facilitînd aterogeneza, în mezangiul glomerular inducînd proteinuria (10; 16).

Tabloul clinic, este caracterizat prin opacități corneene, care nu produc o perturbare a vederii așa de accentuată ca în „boala ochilor de pește“, anemie hemolitică moderată, proteinurie precoce, persistentă, însoțită treptat de fenomene de insuficiență renală cronică. Acestor modificări, care debutează în primii ani de viață li se adaugă, în jurul vîrstei de 40 ani, semne clinice de ateroscleroză și hipertensiune arterială, care reduc speranța de viață a bolnavilor (10; 14).

Explorările biochimice în ser pun în evidență absența activității LCAT, consecutiv căreia se produce scăderea marcată a esterilor de colesterol și lizolecitinei, creșterea colesterolului liber, lecitinei, trigliceridelor. Toate lipoproteinele prezintă anomalii dimensionale și de concentrație, VLDL și LDL fiind crescute, iar HDL scăzute. Apoproteinele A_I și C_I sînt prezente în plasmă, dar în cantitate mai redusă (10; 14).

Diagnosticul bolii se bazează pe prezența acestor modificări. Heterozigoții sînt normali și nu pot fi diagnosticați prin dozarea LCAT.

Tratamentul este încă puțin eficient. Se poate aplica o dietă hipolipidică, transfuzii de sînge (care corectează anemia și deficitul de LCAT) și transplantul renal în cazul apariției anemiei (10; 16).

BOLI RARE ALE STOCAJULUI STEROLILOR CU XANTOMATOZĂ

În acest grup sînt incluse trei erori înnăscute de metabolism lipidic, transmise autozomal recesiv, avînd frecvență foarte rară: xantomatoza cerebrotendinoasă, beta-sitosterolemia, hipercolesterolemia familială pseudohomozigotă. Ele apar ca o consecință a perturbării primare a metabolismului sterolic și secundar a celui lipoproteinic.

Xantomatoza cerebrotendinoasă, descrisă în 1937 de van Bogaert ș.a., este datorată anomalilor în metabolismul colesterolului și colestanolului, care se acumulează sub formă de xantoame distribuite peritendinos, cerebral, pulmonar, răspunzătoare de simptomatologia caracteristică: xantoame tendinoase, modificări neuropsihice și pulmonare, cataractă. Lipidele și lipoproteinele serice sînt normale. Defectul metabolic constă probabil în absența unei 26-hidroxilaze mitocondriale, care la normal catalizează transformarea 5-beta-colestan-3a, 12a-triol în 5-beta-colestan-3a, 7a, 12a, 26-tetrol. Absența enzimei duce la o acumulare de 5-beta-colestan-3a, 7a, 12a-triol în fracțiunile microzomale hepatice ale bolnavilor. Diagnosticul se precizează prin dozarea colestanolului în sînge, concentrația sa ajungînd să fie de cinci ori mai mare ca a martorilor. Bila conține ca principal component acidul colic și cantități neobișnuit de mici de acid dezoxicolic și chenodezoxicolic. Se aplică, cu rezultate incerte, dieta restrictivă în colestanol și colesterol, la care se adaugă terapia cu Clofibrat și acid chenodezoxicolic (10; 17).

Beta-sitosterolemia se caracterizează prin apariția, în copilărie, a xantoamelor tendinoase în prezența unui spectru lipidic și lipoproteinic normal. În sînge, se decelează în concentrații mult crescute: beta-sitosterolul, campesterolul și stigmasterolul, steroli de origine vegetală (uleiuri, nuci), care prin mecanisme necunoscute sînt absorbiți din intestin într-o cantitate foarte mare. Dieta restrictivă în acești steroli are efecte favorabile (10; 17).

Hipercolesterolemia familială pseudohomozigotă apare la copiii care prezintă valori foarte mari ale colesterolului (350—600 mg/100 ml) și LDL, dar fără xantomatoză. Trigliceridemia este normală. Părinții copiilor au valori normale ale colesterolemiei, ceea ce constituie un criteriu de diferențiere de fenotipii homozigoți din hipercolesterolemia familială. Un alt criteriu de diferențiere față de aceștia este sensibilitatea deosebită la dietă hipocolesterolemiantă, care normalizează rapid spectrul lipidic. Mecanismul de producere este necunoscut (10.)

DEFICITUL FAMILIAL ÎN COLESTERILESTERHIDROLAZA ACIDĂ (CEHA)

Se transmite autozomal recesiv. Probabil datorită variațiilor cantitative ale anomaliei, apar două variante de genotip: boala Wolman, cu evoluție rapid malignă și boala stocajului esterilor de colesterol, cu evoluție severă, dar benignă comparativ cu prima.

Boala Wolman (descrisă de Wolman în 1956) debutează imediat după naștere cu hepatosplenomegalie, anemie severă, icter și febră. Radiologic, se evidențiază calcifierea glandelor suprarenale, de mare importanță pentru diagnostic. Lipidele și lipoproteinele serice sînt normale. În culturile de fibroblaști sau leucocite, se evidențiază deficitul în CEHA. La heterozigoții asimptomatici, activitatea enzimei este moderat scăzută. Tabloul clinic este datorat acumulării lizozomale a esterilor de colesterol (datorită deficitului în CEHA, enzima responsabilă de hidroliza lor), anomalie prezentă în organele vitale afectate. Nu există posibilități terapeutice. Evoluția este spre exitus în cel mult 6 luni (10; 18).

Boala stocajului esterilor de colesterol (SEC), descrisă de Fredrickson în 1963, debutează în copilărie cu hepatosplenomegalie, care în cîțiva ani duce la hipertensiune portală. Lipsește calcificarea glandelor suprarenale. În ser, cresc colesterolul total și LDL; scad HDL. În culturile de fibroblaști și leucocite, se demonstrează scăderea marcată a CEHA. Heterozigoții asimptomatici au o activitate enzimatică moderat scăzută. Mecanismul de producere al bolii este identic cu acela din boala Wolman. Se pare că în cazul SEC anomaliile sînt mai atenuate, de unde și evoluția relativ benignă. Nu există tratament specific (10; 18).

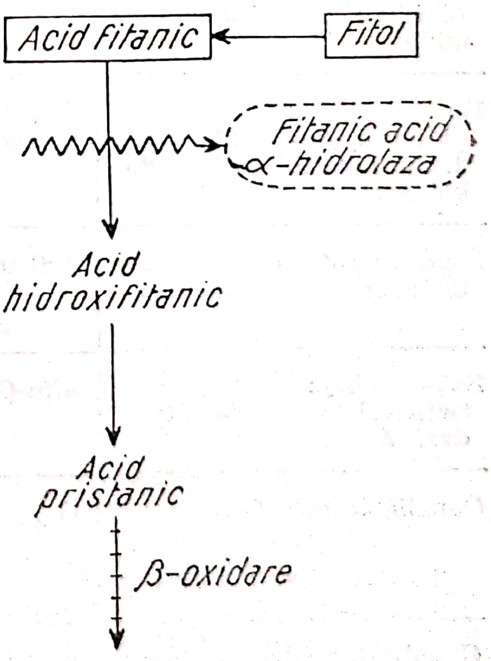


Fig. IX.13 — Metabolismul acidului fitanic. Deficitul în alfa-hidroxilaza acidului fitanic din sindromul Refsum (modificat după Steinberg, 19).

BOALA STOCAJULUI ACIDULUI FITANIC (SAF) (SINDROMUL REFSUM)

Boala stocajului acidului fitanic (SAF) (Sindromul Refsum) se datorează deficitului familial în alfa-hidroxilaza acidului fitanic, anomalie transmisă autozomal recesiv. Prima descriere a bolii o face Refsum în 1946 (10; 19).

Boala apare datorită stocajului acidului fitanic (acid 3,7,11,15-tetrametilhexadecanoic), acid gras ramificat de origine alimentară, care din cauza lipsei enzimei catabolizante nu se mai degradează, acumulîndu-se în organe și țesuturi unde produce perturbări importante (demielinizare) (fig. IX.13).

Tabloul clinic este caracterizat prin retinopatie pigmentară, polineuropatie periferică, ataxie, anosmie, ihtioză, anomalii scheletice. Debutul este

Tabelul IX.1

Principalele erori înnăscute ale metabolismului sfingolipidic
(după Brady, 21)

Entitatea nosologică	Deficitul enzimatic	Produsul care se stochează
Lipogranulomatoza Farber: Deficitul în ceramidază	Ceramidaza	Ceramid: sfingozină+acid gras
Boala Niemann-Pick: Lipidoza sfingomielinică	Sfingomielinaza	Sfingomielină: ceramid+fosforilcolină
Boala Gaucher: Lipidoza glucosilceramidică	Glucocerebrozidaza	Glucocerebrozid: ceramid+glucoză
Boala Krabbe: Lipidoza galactosilceramidică; Leucodistrofia globoidică	Galactosilceramid-beta-galactozidaza	Galactozilceramid: ceramid+galactoză
Leucodistrofia metacromatică: Lipidoza sulfatidică	Arilsulfataza A	Galactozil-3-sulfat-ceramid: ceramid+galactoză+sulfat
Boala Fabry: Deficitul în alfa-galactozidază A	alfa-Galactozidaza	Globotriaosilceramid: ceramid+glucoză+galactoză+galactoză
Gangliozidozele G_{M1}	G_{M1}—B-Gangliozidaza A	Gangliozid G_{M1}: cer-glc-gle-N-A.galactozamină—gal ANAN
Gangliozidozele G_{M2}	G_{M2}-Hexozaminidaza A	Gangliozid G_{M2}: cer-glc-gal-N-A.galactozamină ANAN

în copilărie, boala evoluînd progresiv cu perioade de acalmie. Afectarea cardiacă poate produce moartea subită.

Diagnosticul este stabilit prin demonstrarea creşterii concentraţiei acidului fitanic în sînge cu mult peste valoarea normală de 0,3 mg/100 ml şi a absenţei alfa-hidroxilazei acidului fitanic în culturile de fibroblaşti tegumentari umani. La heterozigoţii asimptomatici, activitatea enzimei este doar scăzută (10, 19). Proteinele din lichidul cefalorahidian sînt scăzute. Acidul fitanic este crescut şi în hematii, inimă, ficat, muşchi.

Tratamentul constă în dietă restrictivă în vegetale „verzi" ce conţin acid fitanic în clorofilă (10, 19).

SFINGOLIPIDOZELE

Sfingolipidozele cuprind bolile rezultate din acumularea excesivă a diferitelor sfingolipide consecutivă unor deficienţe enzimatice familiale. Datorită distribuţiei ubicuitare a acestor lipide complexe — care sînt componente de bază ale membranelor celulare — perturbarea metabolismului lor produce tablouri clinice variate. În tabelul IX.1 sînt redate cele 8 sfingolipidoze cunoscute pînă în prezent (13; 15).

DEFICITUL ÎN CERAMIDAZĂ: LIPOGRANULOMATOZA FARBER

Deficitul în ceramidază, care se transmite autozomal recesiv produce boala descrisă de Farber în 1957; pînă în prezent se cunosc 14 observaţii. Mecanismul de producere este deficitul de ceramidază, care blochează catabolizarea ceramidului (fig. IX.14). Debutul este în primele săptămîni de viaţă, tabloul clinic fiind caracterizat prin: tumefieri şi noduli articulari, modificarea ţipătului copilului datorită răguşelii, tulburări de deglutiţie, febră. Evoluţia bolii este fatală, decesul survenind pînă la 15—20 ani. Manifestările clinice se datorează depunerii ceramidului sub formă de lipogranuloame localizate periarticular, laringian, pulmonar.

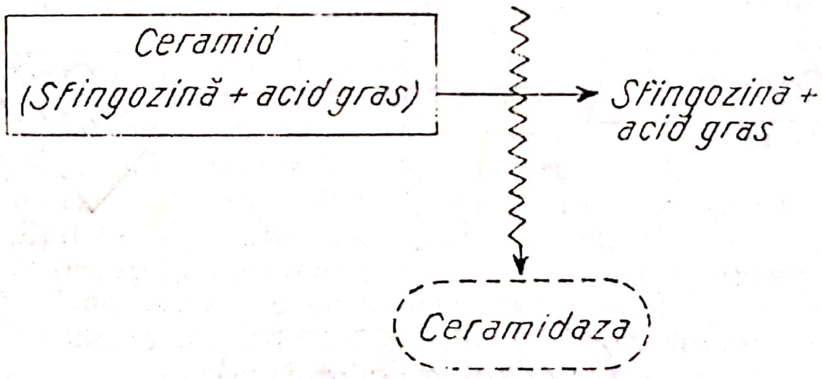


Fig. IX.14 — Lipogranulomatoza Farber (modificat după Moser, 20).

Diagnosticul se face prin demonstrarea deficitului sever sau chiar absenţa ceramidazei în culturi de fibroblaşti şi leucocite. La heterozigoţii asimptomatici, deficitul este moderat. Este posibil diagnosticul prenatal prin analiza enzimatică a culturilor de celule din lichidul amniotic. Nu există terapie specifică (13; 15; 30).

LIPIDOZA SFINGOMIELINICĂ: BOALA NIEMANN-PICK

Lipidoza sfingomielinică este consecința deficitului de sfingomielinază, anomalie transmisă autozomal recesiv. Prima descriere a bolii (Niemann, 1914) a fost completată cu aspectele histologice de Pick în 1928.

Patogenie. Morfopatologie. Anomalia biochimică fundamentală în boala Niemann-Pick este deficitul în sfingomielinază (fig. IX.15), enzimă care catabolizează sfingomielina conform reacției:

$$\text{Sfingomielină} + H_2O \longrightarrow \text{Ceramid} + \text{fosforilcolină.}$$

Datorită deficienții enzimatice, sfingomielina se acumulează în țesuturi în cantități de 10—100 ori mai mari ca la normal. Sfingomielina este un constituent de bază al membranelor plasmatice, reticulului endoplasmatic, mitocondriilor din toate celulele mamiferelor. Totodată intră în structura stromei eritrocitare și a mielinei (21). Deficitul de sfingomielinază a fost demonstrat în tipurile A, B și C. Consecutiv, se acumulează sfingomielină în ficat, splină, creier, plămîn, ganglioni limfatici, oase, intestin. Toate aceste organe au structura remaniată. Principala leziune histologică este infiltrația masivă a sistemului reticuloendotelial din organele menționate cu celule Niemann-Pick, celule macrofage, cu diametrul de 20—90 μm, cu un singur nucleu, cu aspect spumos datorit citoplasmei vacuolizate și bogată în sfingomielină dispusă sub forma citozomilor (stocaj lizozomal) (21). În sistemul nervos, neuronii și celulele gliale sînt balonizate, pline cu lipide și nucleul împins la periferie; apar disfuncții neuronale, glioză, demielinizări grave. Degenerarea retiniană în regiunea maculei produce o pată roșie.

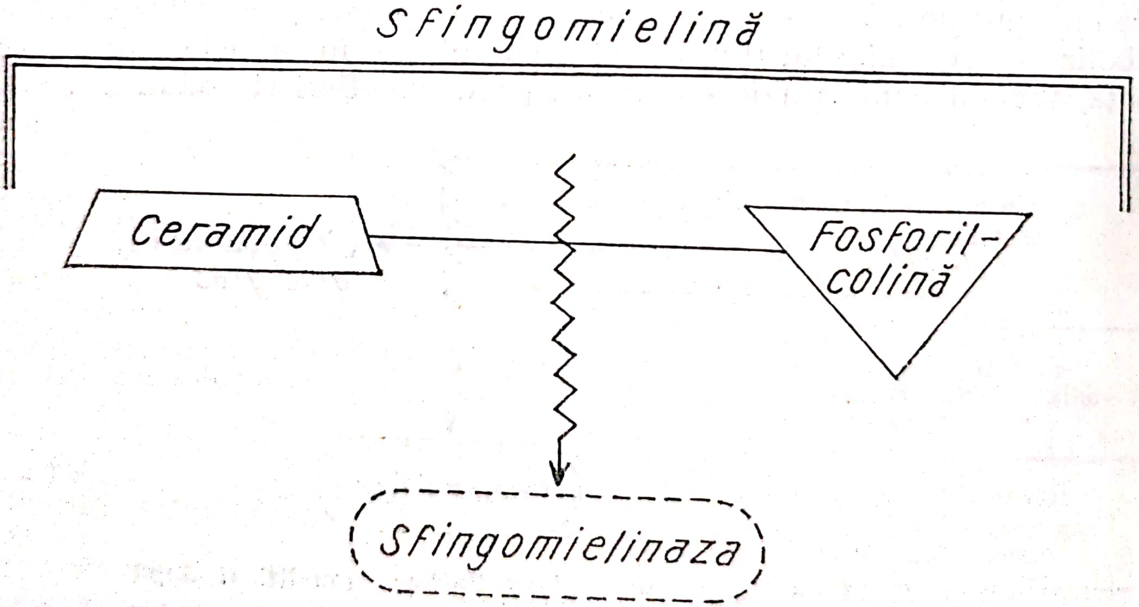


Fig. IX.15 — Boala Niemann-Pick (modificat după Brady, 21).

Diagnosticul fenotipului homozigot se face pe baza tabloului clinic, prezenței celulelor spumoase Niemann-Pick în măduva hematogenă și mai ales prin demonstrarea deficitului sever de sfingomielinază în culturile de fibroblaști tegumentari (21). Anomalia enzimatică a fost evidențiată în tipurile A, B și C. În tipurile D și E, apare modificat doar tipul izoenzimelor sfingomielinazei. Identificarea heterozigoților este posibilă prin demonstrarea scăderii moderate a activității sfingomielinazei în culturile de fibroblaști tegumentari sau preparatele de leucocite sonicate.

Tabloul clinic cel mai frecvent întîlnit este caracterizat prin debut în primele luni de viață cu hepatosplenomegalie ce progresează rapid, producînd creșterea impresionantă de volum a abdomenului. Treptat, apar tulburări neurologice și deteriorarea psihică, ce evoluează spre pierderea motilității și idioție, nistagmus și o pată roșie cu halou în regiunea maculară. În final, se instalează amauroza și surditatea. Moartea survine pînă la vîrsta de trei ani.

Această descriere corespunde „tipului A“ al bolii, (forma acută neuropatică). Au mai fost descrise alte patru tipuri, întîlnite mai rar: „tipul B“, formă cronică, fără afectarea sistemului nervos, cu evoluție relativ benignă; „tipul C“, formă cronică neuropatică cu evoluție fatală pînă la vîrsta de 15 ani; „tipul D“, asemănător cu tipul C, dar întîlnit la populația din zona vestică Noua-Scoția, „tipul E“, descris la adulți, cu evoluție benignă, fără tulburări neurologice.

Diagnosticul prenatal al bolii la fetusul afectat se realizează prin dozarea și demonstrarea reducerii marcate a activității sfingomielinazei în culturile de celule amniotice.

Nu există un tratament specific al bolii. Este pe cale de experimentare corecția enzimatică specifică. Administrarea de vitamină E ca antioxidant nu a dat rezultatele așteptate.

LIPIDOZA GLUCOSILCERAMIDICĂ. BOALA GAUCHER

Boala Gaucher este o eroare înnăscută de metabolism cauzată de deficitul în glucocerebrozidază și acumularea în organe și țesuturi a glucocerebrozidului. Din punct de vedere clinic, se caracterizează prin splenomegalie, hepatomegalie, hipersplenism, osteoartropatie.

Prima descriere a bolii a fost făcută de Ph. Gaucher în 1882, sub numele de „Epiteliom primitiv al splinei“ (cit. de 22).

Boala este transmisă autozomal recesiv și rareori autozomal dominant.

Patologie biochimică, fiziopatologie, patogeneză. Glucocerebrozidul numit și glucosilceramid, este un glicolipid format din ceramid (sfingozină+acid gras) și o moleculă de glucoză. Face parte din structura membranelor celulare în special din eritrocite, leucocite, trombocite, dar și din alte țesuturi. Principalul transportor al glucocerebrozidului este eritrocitul (34).

Catabolizarea gulcocerebrozidului se face prin acțiunea cerebrozidazei (fig. IX.16), după următoarea schemă generală (34)

$$\text{glucocerebrozid} + H_2O \xrightarrow{\text{glucocerebrozidază}} \text{ceramid} + \text{glucoză}$$

În boala Gaucher tip II, activitatea glucocerebrozidazei este nulă, în tipul I este foarte scăzută, iar în tipul III este doar moderat redusă.

Consecința acestei leziuni biochimice este acumularea glucocerebrozidului în sistemul reticulohistiocitar din splină, ficat, măduvă hematogenă, oase, creier, plasmă, leucocite și eritrocite. Sursa acestei acumulări este reprezentată tocmai de membrana celulelor amintite.

Se crede că enzimopatia din boala Gaucher se datorează unei gene mutante. Nu se poate preciza dacă aceeași genă mutantă este responsabilă de „leziunea“ enzimatică în toate tipurile bolii.

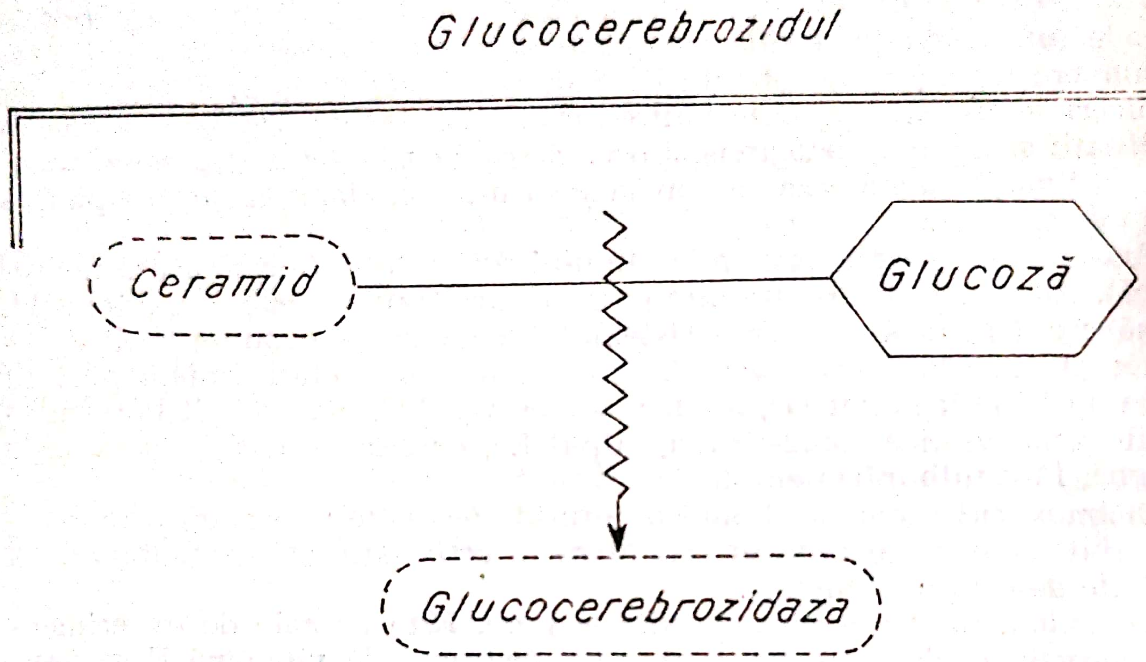


Fig. IX.16 — Boala Gaucher (modificat după Brady, 22).

Anemia este produsă prin dislocarea măduvei hematogene. Hipersplenismul este cauza leucopeniei cu neutropenie și a trombocitopeniei. Distrucția osoasă este consecința endarteritei, care produce o osteomielită aseptică cu necroză avasculară. Tulburările nervoase sînt explicate prin neuronofagie și demielinizare, ce apar tot ca o consecință a acumulării glucocerebrozidului.

Morfopatologie. Leziunile din boala Gaucher se datoresc acumulării glucocerebrozidului în celulele sistemului reticulohistiocitar din ficat, splină, ganglioni limfatici, creier, plămîni, rinichi. Toate aceste organe sînt infiltrate cu „celule Gaucher“.

Celula Gaucher este un histiocit tipic cu diametrul de 20—100 μm, cu contur neregulat. Ea are un singur nucleu mic, excentric și citoplasmă caracteristică cu aspect de „foi de ceapă“ datorită glicolipidului, care se acumulează sub formă de vacuole mici. Prin acest aspect, celula Gaucher se deosebește net de celulele Niemann-Pick a căror citoplasmă este „spumoasă“. Frecvent, în celula Gaucher se găsesc eritrocite și mai rar leucocite, ceea ce atestă activitatea sa fagocitară, cît și originea predominant eritrocitară a glucocerebrozidului depozitat.

Tablou clinic. Polimorfismul clinic a permis defalcarea bolii Gaucher în trei tipuri:

— *Tipul 1.* Forma cronică non-neuronopatică a adultului se întîlnește mai frecvent la adulți, dar sînt descrise observații la care debutul se situează în primele luni de viață. De regulă în prima sau a doua decadă a vieții apare splenomegalia apoi hepatomegalia, care se pot însoți de modificarea probelor funcționale hepatice, hipersplenism cu anemie, uneori hemolitică, trombocitopenie și sindrom hemoragipar, leucopenie. În acest stadiu este posibilă confuzia cu hepatita cronică. Splenomegalia se accentuează apoi progresiv, devenind gigantă, apare hiperpigmentarea tegumentelor capului, membrelor, subicter scleral și pinguecula. Tumefacțiile și durerile osoase produc o intensă suferință bolnavului cu localizare în special la coloana vertebrală, coaste, calotă, mandibulă, femur, pelvis, falange. Ele dispar după ce creșterea osoasă s-a terminat. Examenul radiologic pune în evidență în 50—75% din cazuri o osteoporoză difuză sau un „aspect de os mîncat de viermi“, uneori clinic asimptomatice. Sînt posibile fracturi patologice. Infiltrația plămînului cu celule Gaucher produce treptat dispnee și favorizează apariția pneumoniilor, care adesea sînt cauze de moarte. Absența manifestărilor nervoase este caracteristică pentru tipul I.

— *Tipul 2.* Forma acută neuronopatică infantilă se caracterizează printr-un debut precoce, în primele luni de viață. La naștere, copiii au aspect normal dar rapid se instalează hepatosplenomegalie, tuse cronică și tulburări neurologice: sindrom pseudobulbar, hipertonie musculară, extremități spastice în flexie, trismus cu tulburări de deglutiție, tulburări de dezvoltare, întîrziere pseudomotorie. Evoluția este rapidă, cu exitus pînă la vîrsta de 2 ani prin cașexie, infecții intercurente, asfixie.

— *Tipul 3.* Forma subacută neuronopatică juvenilă apare în copilărie, evoluînd cu hepatosplenomegalie, hipersplenism, leziuni osoase și tulburări neurologice: episoade convulsive, mișcări coreoatetozice, hipertonie musculară, strabism, întîrziere mentală, tulburări de creștere și dezvoltare. Un tablou clinic similar a fost observat și la adult.

Diagnosticul pozitiv la homozigoți se bazează pe datele clinice (hepatosplenomegalia, hiperpigmentarea tegumentară, pinguecula, modificările osoase), la care se adaugă evidențierea „celulei Gaucher“ în punctatul medular. Confirmarea diagnosticului se face prin metode biochimice:

— demonstrarea creșterii conținutului în glucocerebrozide în țesutul hepatic recoltat prin puncție biopsie;

— determinarea activității glucocerebrozidazei în leucocite sau culturi de fibroblaști din piele și măduvă în care nivelul său este foarte scăzut sau absent (34).

Creșterea fosfatazei acide plasmatice pledează pentru diagnostic.

Diagnosticul diferențial din punct de vedere clinic intră în discuție cu multe afecțiuni ce evoluează cu hepatosplenomegalie sau la copii cu tulburări neuropsihice. Durerile osoase pot simula o osteomielită acută. Prezența celulei Gaucher era într-un timp considerată ca patognomonică, dar azi se știe că aceasta este întîlnită și în lipidozele cîștigate. În aceste cazuri, anomalia enzimatică nu este demonstrabilă. Purtătorii heterozigoți ai anomaliei bolii Gaucher sînt asimptomatici. Depistarea lor se face prin evidențierea scăderii activității glucocerebrozidazei în leucocite sau în culturi de fibroblaști tegumentari. Diagnosticul prenatal la fătul afectat este posibil prin depistarea scăderii activității glucocerebrozidazei în culturile de celule amniotice.

Tratamentul „clasic" al bolii Gaucher are în vedere corectarea manifestărilor hematologice (anemie, trombocitopenia cu sindromul hemoragipar, leucopenia), care uneori necesită splenectomia, tratarea infecțiilor pulmonare și a manifestărilor osoase.

Tratamentul actual constă în înlocuirea enzimei deficitare, care se realizează prin injectarea i.v de glucocerebrozidază purificată obținută din placenta umană. Rezultatele sînt încurajatoare: glucocerebrozidul acumulat în ficat și eritrocite scade pînă la valori normale și concomitent se notează o evidentă ameliorare clinică de lungă durată.

LIPIDOZA GALACTOZILCERAMIDICĂ: LEUCODISTROFIA GLOBOIDICĂ, BOALA KRABBE

Această boală, descrisă de Krabbe în 1916, este datorată deficitului în galactosilceramid — beta-galactozidază (fig. IX.17) consecutiv căreia galactosilceramidul (ceramid+galactoză) nu se mai catabolizează și se acumulează sub formă de „celule globoide" în substanța albă nervoasă producînd manifestări nervoase și psihice ce evoluează fatal. Anomalia enzimatică se transmite autozomal recesiv. Diagnosticul se bazează pe constatarea deficitului enzimatic plasmatic sever la homozigoți și moderat la heterozigoți. Acesta se poate demonstra și în culturile de celule amniotice, făcînd posibil diagnosticul prenatal al bolii. Nu există tratament specific. Înlocuirea enzimei deficitare nu a dat rezultate (15; 23).

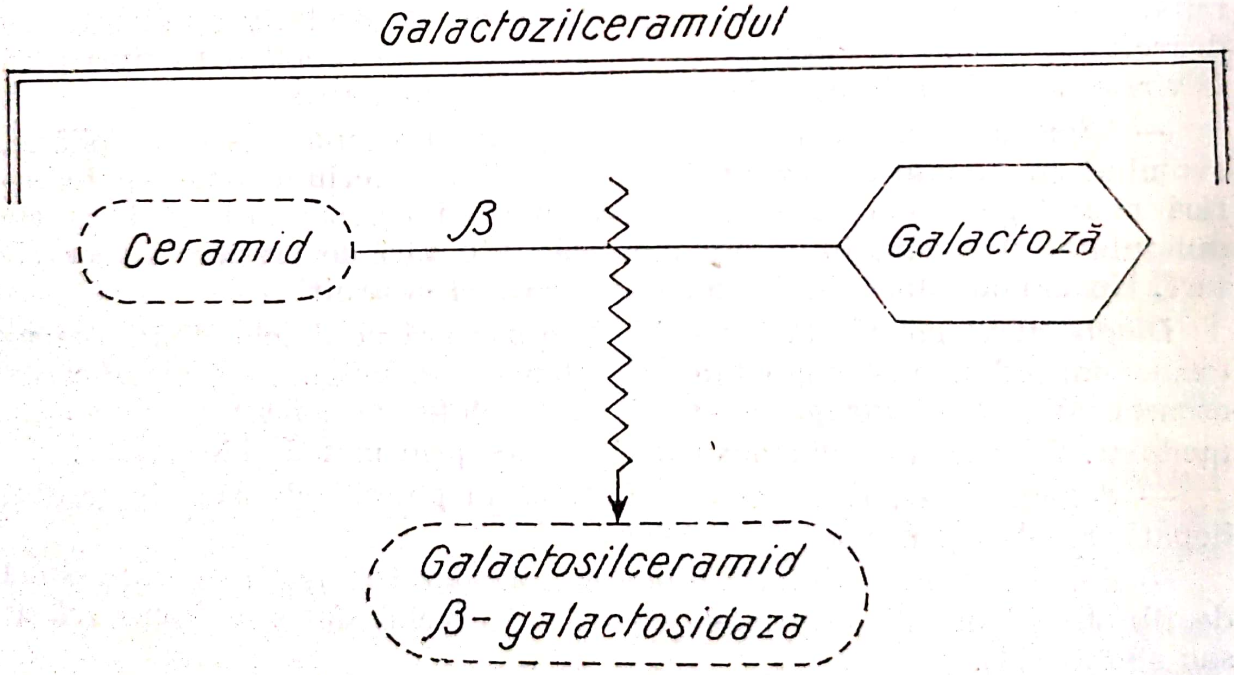


Fig. IX.17 — Boala Krabbe (modificat după Suzuki, 23).

LIPIDOZA SULFATIDICĂ: LEUCODISTROFIA METACROMATICĂ

Boala, descrisă de Alzheimer în 1921, se caracterizează prin deficit în arilsulfatază A, anomalie transmisă autozomal recesiv. În lipsa enzimei, care produce catabolizarea galactozil-3-sulfatceramidului, acesta se stochează lizozomal în sistemul nervos (fig. IX.18).

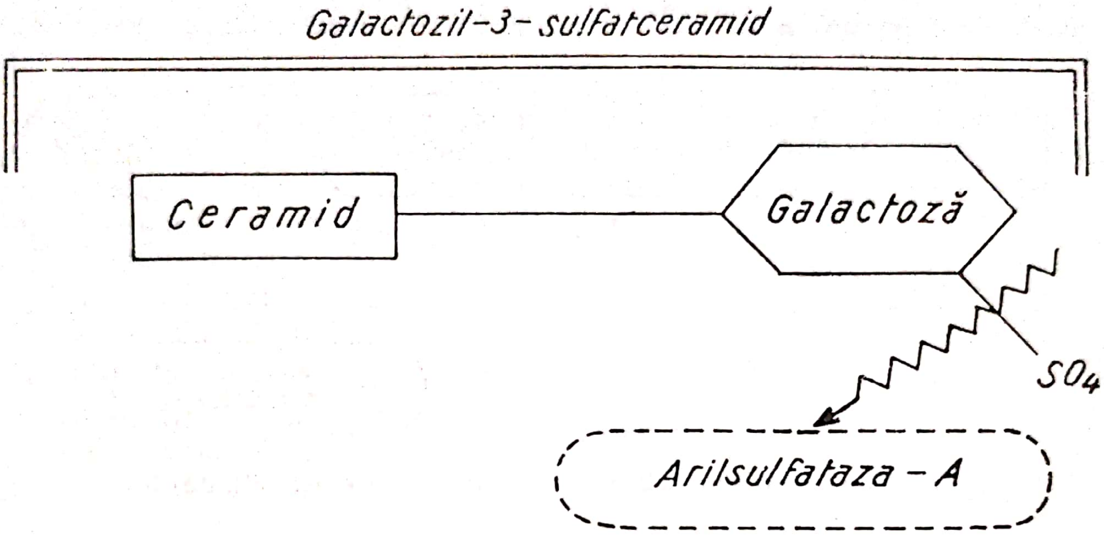


Fig. IX.18 — Lipidoza sulfatidică (modificat după Dulaney-Moser, 24).

Tulburările nervoase și psihice apar precoce și evoluează fatal. Se descriu forme adulte și juvenile. Diagnosticul se bazează pe evidențierea deficitului enzimatic sever în plasmă.

Heterozigoții se identifică prin demonstrarea unui deficit enzimatic moderat în culturile de fibroblaști tegumentari sau în eritrotice. Investigarea enzimatică a culturilor de celule amniotice face posibilă stabilirea diagnosticului prenatal Nu există tratament specific. Înlocuirea enzimei deficitare nu a dat rezultate.

Variante a lipidozei sulfatidice sînt mucosulfatidozele produse prin deficit în arilsulfatazele B și C. Se manifestă prin tulburări psihomotorii, modificări scheletice și hepatomegalie (15; 24).

DEFICITUL ÎN ALFA-GALACTOZIDAZĂ A: BOALA FABRY

Boala, descrisă în 1898, este consecința deficitului în alfa-galactozidaza A, anomalie „X-lincată". Simptomatologia completă a bolii apare numai la bărbați; femeile sînt sau purtătoare asimptomatice a anomaliei sau au o simptomatologie frustă. Enzima deficitară ar trebui să catabolizeze globotriasilceramidul (fig. IX.19). În lipsa sa, acesta și alte glicolipide neutre se acumulează lizozomal în celulele endoteliale din sistemul cardiovascular, renal, în fibrele musculare cardiace, în celulele ganglionare ale sistemului nervos vegetativ, celulele histiocitare din țesutul conjunctiv.

Acumularea se face sub forma unor corpi birefrigenți, care ajută și la diagnostic (15; 25).

Tabloul clinic, cu debut în copilărie, este caracteristic prin dureri mari și parestezii la nivelul membrelor, uneori fenomen Raynaud, leziuni tegumentare de tipul angiokeratomului și pete telangiectatice, manifestări precoce de ateroscleroză coronariană, cerebrală și periferică, nefropatie cu proteinurie, corpi birefringenți urinari și uremie instalată rapid, opacități corneene sau cristaliniene (15; 25). Bolnavii mai pot prezenta uneori febră, cefalee, amețeli, greață, diaree, dureri abdominale, edeme. Evoluția bolii este progresivă la bărbați, cu insuficiență renală și complicații cardiace.

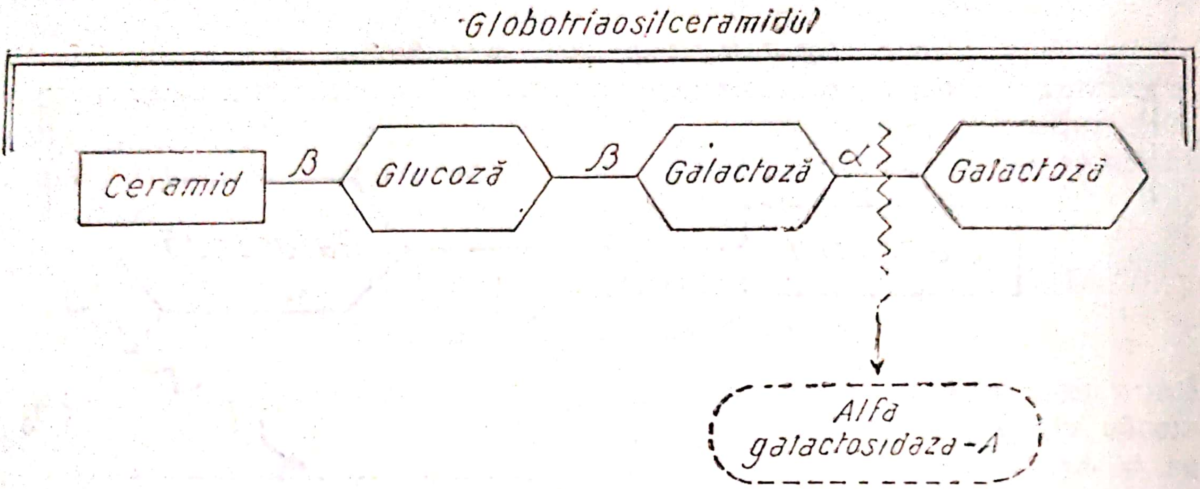


Fig. IX.19 — Boala Fabry (modificat după Denick, cit. de 25).

Diagnosticul se stabilește prin demonstrarea deficitului enzimatic în plasmă și leucocite, sever la homozigoți, moderat la heterozigoții asimptomatici.

Evidențierea anomaliilor enzimatice în culturile de celule amniotice, face posibil diagnosticul prenatal. Antecedentele familiare, telangiectaziile cutanate, proteinuria, prezența de corpi birefringenți în urină și modificările corneene contribuie la stabilirea diagnosticului.

Boala Fabry este ameliorată prin terapia de înlocuire a enzimei deficitare. Administrarea extractului de alfa-galactozidază A din placenta umană are efecte metabolice și clinice favorabile. Durerea cedează la doze mici de difenilhidantoină și carbamazepină (15; 25).

GANGLIOZIDOZELE (13; 15; 26)

Anomaliile metabolismului gangliozidozelor sînt de două tipuri: primele se referă la perturbarea sintezei, secundele cuprind vicierea catabolismului.

Se cunoaște o singură observație referitoare la perturbarea sintezei; boala a fost denumită „gangliozidoza G_{M3}“ și a fost observată la un nou-născut, care a trăit 14 săptămîni. Tabloul clinic a constat din tulburări neurologice, macroglosie, hernie inghinală. Nu se știe dacă această boală este înnăscută.

Perturbarea catabolismului gangliozidelor are expresii clinice multiple. Au fost defalcate două grupe de anomalii, fiecare cu numeroase variante:

— gangliozidozele G_{M1} și
— gangliozidozele G_{M2}.

Ele posedă o serie de caractere comune:

— deteriorarea mentală și motorie progresivă, cu debut în copilărie și evoluție fatală;
— transmitere autozomal recesivă;
— lipidoză neuronală consecutivă stocajului gangliozidelor G_{M1} și G_{M2};
— absența unui deficit specific de glicohidrolaze lizozomiale.

Prima descriere a unei gangliozidoze a fost făcută în 1881 de Tay. Gangliozidozele G_{M1} au fost evidențiate abia în 1965 de către O'Brien. Max și colab. descriu în 1974 presupusa gangliozidoză G_{M3}.

O clasificare actuală a gangliozidozelor cuprinde:

A. Gangliozidozele G_{M1}
    a — tipul 1: infantil
    b — tipul 2: juvenil

B. Gangliozidozele G_{M2}
    a — tipul 1: Boala Tay-Sachs } infantile
    b — tipul 2: Boala Sandhoff
    c — tipul 3: juvenil
    d — tipul 4: adult (cronic)

Patologie biochimică. Gangliozidozele sînt glicerosfingolipide, care conțin în lanțul lor oligozaharidic acid sialic. Au fost numite astfel deoarece au o distribuție preferențială în celulele ganglionare sau în neuroni. Se cunosc pînă în prezent cel puțin 10 gangliozide. Pentru bolile descrise au importanță gangliozidele G_{M1} și G_{M2}.

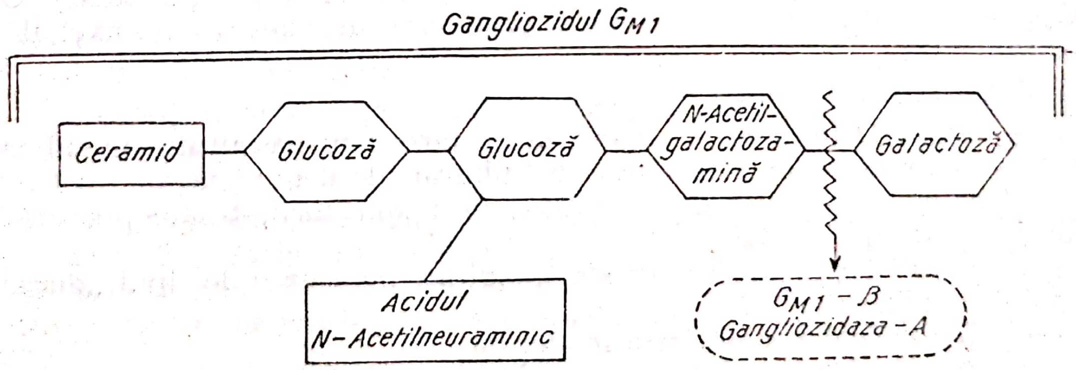


Fig. IX.20 — Gangliozidoza G_{M1} (modificat după O'Brien, 26).

Gangliozidozele G_{M1} și G_{M2} apar datorită deficitului în beta-gangliozidază și hexozaminidază, care catalizează reacțiile de degradare ale acestor glicosfingolipide (fig. IX.20 și IX.21).

G_{M1}-beta-Gangliozidaza are două forme: A și B. Forma A este monomerică și pare a fi codificată de un singur *locus* autozomal. Forma B este polimerică și reacționează cu anticorpii anti-A. Este codificată în parte sau în totalitate de același *locus* ca și forma A. Forma A este heterocata-

litică, clivînd beta-galactoza de gangliozidul G_{M1}, cît și alți oligozaharizi (lactoza, galactoza). În gangliodizoza G_{M1}, mutațiile care produc deficitul beta-galactozidazei sînt structurale, apărînd în consecință variațiile fenotipice.

G_{M2}-Hexozaminidaza are și ea două forme, A și B, ambele cu o greutate moleculară de 100 000, cu un polipeptid comun. Forma A clivează gangliozidul G_{M2} prin detașarea N-acetilgalactozaminei, în timp ce forma B nu are efect. Cele două forme sînt codificate în două *locus*-uri diferite: forma A în cromozomul 15, iar forma B în cromozomul 5. Defectul bolii Tay-Sachs vizează așadar cromozomul 15, iar cel din boala Sandhoff este localizat în cromozomul 5.

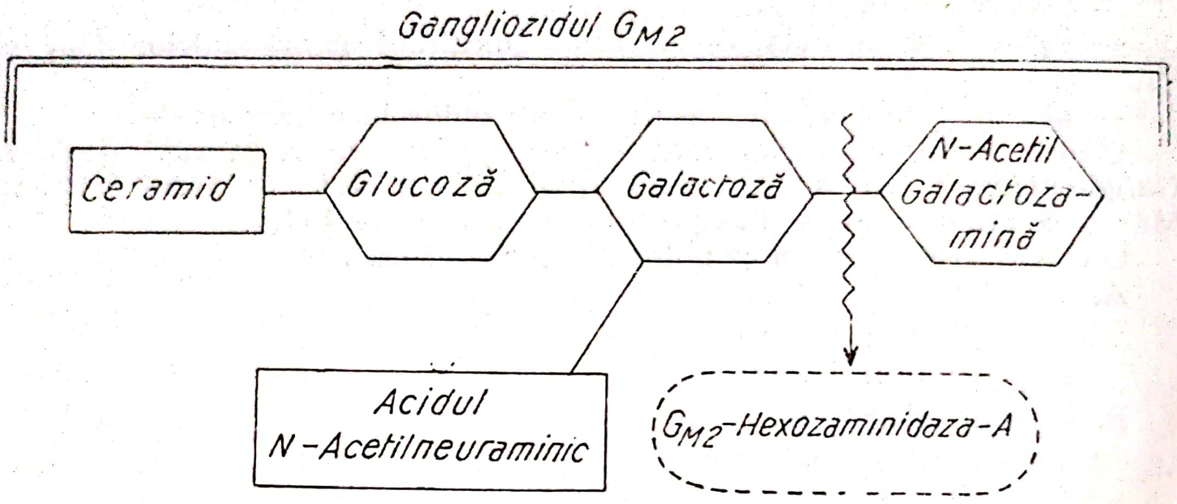


Fig. IX.21 — Ganglozidoza G_{M2}. Boala Tay-Sachs (modificat după O'Brien, 26).

Consecința deficitului enzimatic este acumularea gangliozidelor G_{M1} și G_{M2} la nivelul celulelor neuronale, producînd degenerescența axonală și demielinizare.

Tablou clinic. A. Gangliozidozele G_{M1}.

a — *Tipul 1: infantil:* — debut la naștere: nou-născutul este subponderal, are edeme ale extremităților și tulburări de deglutiție;

— treptat apar tulburări nervoase și respiratorii, bronhopneumonia fiind destul de frecventă;

— deosebit de caracteristice sînt modificările osoase de tipul „disostosis multiplex";

— hepatosplenomegalia este moderată;

— evoluția simptomelor este rapidă, decesul survenind pînă la vîrsta de doi ani.

b — *Tipul 2: juvenil:* — debutul este marcat între vîrsta de 3 luni și 20 luni;

— tabloul clinic este asemănător cu acela din tipul 1, dar mult mai atenuat cu o evoluție lentă. Decesul survine la vîrsta de 3—10 ani.

B. *Gangliozidozele G_{M2}*

a — *Tipul I (Boala Tay-Sachs):* — debutează în primele 3—6 luni de viață prin hipotonie musculară, hipomotilitate, țipăt slab și indiferență față de mediu, tulburări oculare (diminuarea acuității vizuale, nistagmus, pată maculară roșie-cireșie cu halou albicios-albăstrui;

— copiii devin cu timpul imobili, cu coapsele în rotație externă și genunchii semiflectați; se instalează atrofie musculară, megacefalie, demență, sindrom convulsiv, tulburări de deglutiție, orbire (datorită atrofiei optice);

— apare stare vegetativă cu rigiditate de decerebrare, cașexie; decesul survine de regulă prin bronhopneumonie.

b — *Tipul 2 (Boala Sandhoff):* se aseamănă mult cu boala Tay-Sachs atît ca tablou clinic, cît și ca evoluție.

c — *Tipul 3: juvenil:* debutează în jurul vîrstei de 2—6 ani prin ataxie;

— tabloul clinic se aseamănă cu boala Tay-Sachs, dar este mai atenuat, cu evoluție lentă spre deces, care se produce la vîrsta de 5—15 ani.

d — *Tipul 4: adult (cronic):* — debutează după 21 ani cu tulburări de postură, atrofie musculară și semne de degenerescență spinocerebeloasă;

— evoluția este lentă fără afectarea ochiului sau a inteligenței.

Diagnostic. I. *Fenotipul homozigot.* A. *În gangliozidozele* G_{M1}, diagnosticul este sugerat de tabloul clinic, în special în forma infantilă. Confirmarea se face prin evidențierea deficitului de beta-gangliozidază în urină, leucocite și culturile de fibroblaști.

B. În *gangliozidozele* G_{M2}, tabloul clinic nu poate orienta diagnosticul. Confirmarea se va face prin metode enzimatice: evidențierea deficitului în hexozaminidază A și B în ser sau leucocite. Comportamentul este diferențiat după cum urmează:

— boala Tay-Sachs: deficit în hexozaminidază A;
— boala Sandhoff: deficit în hexozaminidază A și B;
— tipul 3 juvenil: deficit în hexozaminidază A;
— tipul 4 adult: deficit în hexozaminidază B.

La toți homozigoții, în materialul prelevat din sistemul nervos central se evidențiază creșterea marcată a gangliozidului G_{M1} sau G_{M2}.

II. *Fenotipul heterozigot.* A. În *gangliozidozele* G_{M1}, depistarea purtătorilor anomaliei se face prin demonstrarea deficitului de beta-gangliozidază în leucocite.

B. În *gangliozidozele* G_{M2}, diagnosticul heterozigoților, în special în cazul bolii Tay-Sachs, este deosebit de important, în unele țări realizîndu-se prin acțiuni de tip „screening". Se utilizează serul, leucocitele și culturile de fibroblaști tegumentari, în care se evidențiază deficitul enzimatic.

Diagnosticul prenatal. Gangliozidozele G_{M1} se diagnostichează în al doilea trimestru al sarcinii prin demonstrarea deficitului în beta-gangliozidază în culturile de celule amniotice.

Gangliozidozele G_{M2} se depistează prenatal tot în trimestrul doi al sarcinii. Boala Tay-Sachs a fost una din primele erori înnăscute de metabolism diagnosticată pe această cale. În culturile de celule amniotice se constată deficitul în hexozaminidază.

Un *tratament* specific nu există în gangliozidoze. Încercarea de înlocuire a enzimei deficitare în boala Tay-Sachs nu a reușit.

BIBLIOGRAFIE — Erori congenitale ale metabolismului lipidic

1. **Beaudet A.** — Lysosomal Storage Diseases, în: „Harrisons's Principles of Internal Medicine", Ed. IX, K. J. Isselbacher, R. D. Adams, E. Braunwald, R. G. Pedersdorf, J. D. Wilson (sub. red.), McGraw-Hill Book Co., New-York, 1980.
2. **Brown M. S., Goldstein J. L.** — The Uyperlipoproteinemias and other Disorders of Lipid Metabolism, în ibid. 1.
3. **Mincu I., Hâncu N.** — Lipidologie clinică, vol. II, Ed. Medicală, București, 1982.
4. **Vogel F.** — Neurobiological Approaches in Human Behavior Genetics, Behavior Genetics, 1981, **11**, 2, 87—102.
5. **Milunsky A.** — Prenatal Diagnosis of Genetic Disorders, N.E.J.M., 1976, **295**, 7, 377—380.
6. **Geormăneanu M.** — Patologie indusă prenatal, Editura Medicală, București, 1978.
7. **Herbert P. N., Fredrickson D. S.** — în: „Handbuch der Inneren Medizin", vol. 7, partea 4, G. Schettler, H. Greten, G. Schilierf, D. Seidel (sub red.), Springer Verlag, 1976.
8. **Herbert P. N., Gotto A. M., Fredrickson D. S.** — Familial Lipoprotein Deficiency, în: „The Metabolic Basis of Inherited Diseases" Fourth Ed., J. B. Stanbury, J. P. Wyngaarden, D. S. Fredrickson (sub red.), McGraw-Hill Book Co., 1978.
9. **Kaback M. M.** — Heterozygote Screening in Adults Populations for the Control of Genetic Disease, Perspectives in Inherited Metabolic Diseases, 1978, 1, 75—105.
10. **Havel R. J., Goldstein J. L., Brown M. S.** — Lipoproteins and Lipid Transport, în: „Metabolic Control and Disease" Ed. VIII, Ph. K. Bondy, L. E. Rosenberg (sub red.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1980.
11. **Franceschini G., Sirtori C. R., Capurso A., Weisgraber K. H., Mahlex R. W.** — A-I-Milano Apoproteine, J. Clin. Invest., 1980, 66, 5, 892—900.
12. **Weisgraber K. H., Bersot Th. P., Mahley R. W., Franceschini G., Sirtori C. R.** — A-I-Milano Apoproteine, J. Clin. Ivest., 1980, 66, 5, 900—907.
13. **Brady R.** — Heritable Catabolic and Anabolic Disorders of Lipid Metabolism, Metabolism, 1977, XXVI, 3, 329—349.
14. **Carlson L. A., Philipson B.** — Fish-eye disease, Lancet, 1979, II, 921—924.
15. **Brady R.** — The sphingolipidoses, în ibid., 10.
16. **Gjone E., Norum K. R., Glomset J. A.** — Familial Lechytin: Cholesterol Acyltransferaze Deficiency, în ibid. 8.
17. **Bhattacharyya A. K., Connor W. E.** — Familial Diseases with Storage of Sterols other than Cholesterol, în ibid. 8.
18. **Fredrickson D. S., Ferrans V. J.** — Acid Cholesteryl Ester Hydrolase Deficiency, în ibid. 8.
19. **Steinberg D.** — Phytanic Acid Storage Disease, în ibid. 8.
20. **Moser H. W.** — Ceramidase Deficiency, în ibid. 8.
21. **Brady R.** — Sfingomyelin Lipidosis, în ibid. 8.
22. **Brady R.** — Glocosyl Ceramide Lipidosis, în ibid. 8.
23. **Suzuki K., Suzuki Y.** — Krabbe's Disease, în ibid. 8.
24. **Moser H. W., Dulaney J. T.** — Sulfatide Lipidis, în ibid. 8.
25. **Desnick R. J., Klionsky B., Sweeley Ch. C.** — Fabry's Disease, în ibid. 8.
26. **O'Brien J. S.** — The Gangliasidoses, în ibil. 8.

SINDROMUL FANCONI

Sindromul Fanconi se datorează unei tulburări a funcției tubului renal proximal și este caracterizat prin prezența rahitismului sau a osteomalaciei rezistente la vitamina D în doze uzuale, hipofosfatemie și fosfaturie, glicozurie, aminoacidurie, kaliurie și bicarbonaturie.

El se însoțește de acidoză cronică, hipouricemie și hipopotasemie.

Sindromul a fost descris de Fanconi (1931) și ulterior de De Toni (1933) și Debré (1934).

Sindromul nu este prezent numai la copil, ci se poate întîlni și la adulți cu aceleași caracteristici. Depozitele tisulare de cistină, comune la copil, nu au fost descrise însă în boala adultului.

Apariția familială a bolii a fundamentat baza ereditară a acestui sindrom, dar ulterior s-a constatat că sindromul descris de Fanconi poate apărea și în situații în care afectarea renală este dobîndită.

Observații clinice și experimentale au arătat că sindromul poate avea multiple cauze, numitorul comun fiind afectarea tubilor renali, în special cei proximali, în care se resorb aminoacizii, glucoza și fosfatul. Această afectare este responsabilă de aminoacidurie, glicozurie, fosfaturie și de tendința de a se excreta o urină alcalină, care duce la acidoză sistemică și modificări scheletice.

O caracteristică mai aparte a sindromului o constituie asociația aminoaciduriei cu depozitele de cistină din țesuturi. Acestea sînt expresia unei deficiențe în cistin-reductază cu creșterea valorilor serice a acestui aminoacid (3).

S-au descris o serie de forme clinice diferite rezultînd din combinația unor defecte separate de reabsorbție tubulară.

Fiziopatologie. Întrucît rahitismul sau osteomalacia sînt cele mai importante manifestări clinice ale sindromului, primele cercetări s-au făcut în domeniul echilibrului fosfocalcic. În sindromul Fanconi, s-au găsit valori normale ale calcemiei, fosforul seric scăzut, iar eliminarea renală a fosforului crescută.

Toate cercetările efectuate pentru a se explica aceste modificări au dus în final la concluzia că hiperfosfaturia se datorează unui defect primar privind reabsorbția tubulară renală a fosfatului. Acest defect poate fi corectat prin vitamină D în doze foarte mari; efectul favorabil al vitaminei D se întîlnește însă și în alte defecte tubulare asociate (1).

Davies și colab. (4) consideră că, în afară de modificarea în reabsorbția tubulară renală, există și o tulburare intestinală în absorbția calciului și a fosforului. Fosfații intestinali în cantități crescute interferează secundar cu absorbția intestinală a calciului, explicînd astfel excreția urinară redusă a calciului în unele cazuri de sindrom Fanconi. Vitamina D corectează atît deficitul renal, cît și pe cel intestinal, realizînd o balanță fosfocalcică favorabilă. Tulburarea absorbției intestinale a calciului pune și problema inducerii unui hiperparatiroidism secundar, contestat de unii autori.

Acidoza hipercloremică se întîlnește atît în sindromul Fanconi al copilului, cît și în cel al adultului. Ea este consecința unei pierderi anormal de crescute a bicarbonatului prin urină, a excreției crescute de acizi organici și a unei producții nesatisfăcătoare de amoniu total.

Glicozuria este de origine renală, consecință a scăderii pragului renal pentru glucoză.

Aminoaciduria interesează un important număr de aminoacizi. *Clearance*-ul renal al aminoacizilor este crescut, ca o consecință a defectului tubular renal de reabsorbție a acestora.

Excreția cistinei poate fi crescută sau normală, chiar în prezența cistinozei. Spre deosebire de afecțiunile hepatice cu aminoacidurie, în care aminoacizii plasmatici sînt crescuți, în sindromul Fanconi concentrația acestora în plasmă este normală sau scăzută.

Morfopatologie. Cercetări care au folosit studiul nefronilor prin tehnica microdisecției au pus în evidență modificări specifice ale tubilor renali proximali, care apar mai scurți decît normal și/sau atrofici. Frecvența leziunilor tubulare proximale, ca și absența oricăror modificări regenerative asociate, pledează pentru originea lor congenitală, chiar dacă sindromul clinic al bolii nu apare manifest de la naștere.

Pielonefrita poate fi responsabilă de insuficiența renală progresivă.

În afara leziunilor renale, s-au găsit modificări și în alte țesuturi: modificări scheletice de rahitism sau osteomalacie sau depozite de cistină (1).

Tabloul clinic la copil debutează la 4—6 luni și este dominat de oprirea în creștere, vărsături, febră inexplicabilă, sete, constipație, manifestări de rahitism rezistent la dozele uzuale de vitamină D, acidoză cronică, poliurie și deshidratare. Cu toată prezența glicozuriei și fosfaturiei, glicemia nu este crescută, fosforul seric este normal sau scăzut (crește numai în insuficiența renală terminală), urina este alcalină și bogată în aminoacizi.

În urină se elimină peste 10 aminoacizi, spre deosebire de cistinurie în care pierderile urinare includ numai 4 aminoacizi (cistina, lizina, arginina și ornitina).

Prognosticul sindromului la copil este grav, supraviețuirea durînd numai cîțiva ani. Bolnavii decedează prin insuficiență renală progresivă sau infecții intercurente.

La adult, sindromul are același tablou clinic ca și la copil: osteomalacie cu factori multipli și pseudofracturi, hipofosfatemie cu hiperfosfaturie, aminoacidurie generalizată, glicozurie. Se întîlnește frecvent acidoză sistemică cu urini alcaline, albuminurie, hipokaliemie și hipouricemie. Suferința principală o constituie durerile și deformațiile osoase. Bolnavii sfîrșesc în insuficiență renală cu uremie (1).

Tratamentul vizează înlocuirea diverșilor constituenți plasmatici, care se pierd prin urină. Problema se pune mai puțin pentru glucoză și aminoacizi și mai mult pentru corectarea acidozei și pierderii de fosfați. Tulburările scheletice și biochimice răspund favorabil la doze mari de vitamină D administrată timp îndelungat (50 000—400 000 U.I. zilnic), asociată cu fosfat tribazic de calciu (10 g/zi). Se recomandă de asemenea înlocuirea prin dietă a pierderilor mari de fosfați și corectarea pierderii de potasiu prin citrat sau bicarbonat de potasiu.

Acidoza a fost tratată cu succes prin soluția propusă de Shohl care conține 140 g acid citric și 98 g citrat de sodiu la 1 000 ml apă (la adult 30 ml × 3/zi).

Întrucît terapeutica menționată este mai mult simptomatică și patogenetică, fără a corecta defectul tubular renal, ea trebuie continuată indefinit. Terapeutica de substituție nu previne evoluția mai rapidă sau mai înceată spre insuficiență renală și uremie terminală (1).

BIBLIOGRAFIE — Sindromul Fanconi

1. **Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S.** — The Metabolic Basis of Inherited Diseases, McGraw-Hill Book Company, N. Y., 1966.
2. **Allison A. C., Blumberg B. S.** — Dominance and recessivity in medical genetics, Am. J. Med., 1958, 25, 933.
3. **Mahoney C. P., Trump B. F.** — Studies in cystinosis, Am. A. J. Dis. Child., 1962, 104, 563.
4. **Davies H. E. F., Evans B., Rees H. M. N., Fourman P.** — The defective absorption of phosphorus and calcium and the effect of vitamina D in the Fanconi syndrome, Guy's Hosp. Rep., 1958, 107, 486.

CAPITOLUL X

OBEZITATEA

Obezitatea* se definește prin exagerarea masei țesutului adipos, ceea ce are drept consecință, creșterea greutății corporale cu >20% din greutatea normală (tabelul X.I), alături de afectarea condiției estetice, psihosociale și biologice a bolnavului (1).

Evaluarea riguroasă a obezității prin determinarea masei țesutului adipos necesită o metodologie laborioasă. În practică, parametrul cel mai facil de investigat este greutatea corporală. Datele rezultate din cîntărirea subiectului în condiții standard** se raportează la greutatea normală („ideală“ sau „recomandabilă“). Valorile greutății normale se obțin din tabelul X.1 sau se calculează cu ajutorul formulei folosită de Asigurările metropolitane din New-York (MLI):

$$\text{G.N.} = 50 + 0{,}75(\text{I} + 150) + \frac{\text{V} - 20}{4} \qquad \text{(I)}$$

unde: G.N.=greutatea normală; I=înălțimea în cm; V=vîrsta în ani. Formula este valabilă la bărbați. În cazul femeilor, valoarea obținută se înmulțește cu 0,9.

Se obișnuiește, uneori, ca aprecierea greutății corporale să se facă cu ajutorul „indicelui masei corporale“ (IMC) sau indicele Quetelet.

$$\text{IMC} = \frac{\text{G.A.}}{\text{I}^2} \qquad \text{(II)}$$

unde: G.A.=greutatea actuală în kg și I=înălțimea în m. Valorile normale sînt de 27 pentru bărbați și 25 pentru femei (22).

Stabilirea standardurilor greutăților normale este dificilă și încă arbitrară. Valorile redate în tabelul X.1 provin din calcularea mediei greutăților ideale în funcție de sex și înălțime. Greutatea ideală sau recomandabilă este acea greutate care concordă cu cea mai mare speranță de viață, conform normelor folosite de „Metropolitan Life Insurance Com-

---

* De la *ob edo* — *ob edere* (*lat.*) = a mînca mult și lacom, a mînca în exces.

** Măsurarea înălțimii se face fără pantofi; cîntărirea se efectuează fără îmbrăcăminte, de regulă dimineața, după defecare și micțiune.

Tabelul X.1

Standardurile obezității

ÎNALȚIMEA (m)	Greutatea (kg)			
	BĂRBAȚI		FEMEI	
	Greutatea recomandabilă*	Obezitate**	Greutatea recomandabilă*	Obezitate**
1,45			46,0	54
1,48			46,5	55
1,50			47,0	56
1,52			48,5	58
1,54			49,5	59
1,56			50,4	61
1,58	55,8	68	51,3	62
1,60	57,6	69	52,6	64
1,62	58,6	71	54,0	66
1,64	59,6	73	55,4	67
1,66	60,6	75	56,8	69
1,68	61,7	77	58,1	71
1,70	63,5	78	60,0	72
1,72	65,0	80	61,3	74
1,74	66,5	82	62,6	76
1.76	68,0	84	64,0	77
1,78	69,4	86	65,3	79
1,80	71,0	87		81
1,82	72,6	89		83
1,84	74,2	91		84
1,86	75,8	94		86
1,88	77,6	95		88
1,90	79,3	97		90
1,92	81,0	99		92

* Greutatea recomandabilă medie, calculată din tabelele greutății ideale ale *Society of Actuaries* conform conferințelor asupra obezității din cadrul Centrului Internațional Fogarty (NIH) din 1973 și 1978.

** Etichetarea obezității se face în cazul în care greutatea subiectului depășește sau este egală cu valorile prezentate. Ele reprezintă 120% din greutatea ideală procentuală (GIP) și un indice al masei corporale ($IMC=G/I^2$) de 27 pentru bărbați și 25 pentru femei.

pany" (normele MLI) (1). Acestea sînt criticabile deoarece nu iau în considerare vîrsta și din acest motiv s-a propus formula I. Valorile furnizate nu sînt identice cu cele din tabelul X.1, unde de fapt este redată și *greutatea acceptabilă*. Termenul definește limitele între care variază greutatea normală, probabil corelată cu vîrsta, deși nu se face o referință specială la aceasta. Valorile cuprinse între limita superioară a greutății acceptabile și obezitate definesc *supraponderea* (1).

Teoretic, există riscul confuziei obezității cu hipertrofia exagerată a masei musculare sau cu retenția hidrosalină, deoarece ambele produc creșterea greutății corporale. În practică, diferențierea acestora de obezitate este ușoară (3).

Clasificare. Obezitatea se clasifică în funcție de criteriile clinice, etiopatogenetice, histopatologice redate în tabelul X.2.

Se cunosc numeroase alte clasificări ale obezităţii, fiecare cu avantaje şi dezavantaje recunoscute chiar de cei ce le propun. Clasificarea propusă de noi, posibilă şi ea de ameliorări în funcţie de noile achiziţii din obezologie, este o clasificare de expectativă.

Tabelul X.2

Clasificarea obezităţii (1)

A. *Criteriul etiopatogenetic*

I. *Obezitatea primară*

- 1. Familială (poligenică)
- 2. Non-familială
  - a. Cu comportament alimentar abuziv (hiperfagică) motivat de bolnav şi cu „cauze" decelabile: pubertate, menopauză, sarcină, *stress* psihic, avort, intervenţii chirurgicale, compensare orală, psihotrope etc.
  - b. Cu sedentarism.
  - c. Mecanisme asociate: a+b
  - d. Fără „cauză" aparentă: comportament alimentar normal (normofagică) şi fără sedentarism.

II. *Obezitatea secundară*
- 1. *Endocrină:* sindrom Cushing, insulinom, ovar polichistic
- 2. *Hipotalamică:* tumorală, inflamatorie, posttraumatice, vasculare, sindrom adipozogenital.

III. *Forme particulare de obezitate*
- 1. *Obezitatea generalizată care însoţeşte unele sindroame genetice*
  - a) Sindromul Laurence—Moon—Bardet—Biedl (LMBB)
  - b) Sindromul Alström
  - c) Sindromul Prader—Labhart—Willi (PLW)
  - d) Sindromul Morgagni—Stewart—Morel (MSM)
  - e) Boala stocajului de trigliceride.
- 2. *Obezitate cu depunere particulară de ţesut adipos* (obezitatea localizată sau parţială)
  - a) Paralipodistrofiile
  - b) Lipomatozele
  - c) Obezitatea abdominală.

B. *Criteriul descriptiv-anatomic*

I. Obezitatea androidă
II. Obezitatea ginoidă
III. Obezitatea mixtă.

C. *Criteriul descriptiv clinic*

I. Obezitatea statică, metabolică, normofagică
II. Obezitatea dinamică, de reglare, hiperfagică.

D. *Criteriul histologic*

I. Obezitatea hipertrofică
II. Obezitatea hiperplazică
III. Obezitatea mixtă.

E. *Criteriul vîrstei la debut*

I. Obezitatea juvenilă (0—18 ani)
- 0— 2 ani
- 2—12 ani
- 12—18 ani.

II. Obezitatea adultului (>18 ani).

ETIOPATOGENEZĂ. PATOLOGIE BIOCHIMICĂ

Frecvența obezității este în continuă creștere. Faptul este demonstrat de indicii de prevalență și incidență din majoritatea cercetărilor epidemiologice din țările dezvoltate și în curs de dezvoltare (1; 4). Datorită metodelor diferite de evaluare, prevalența obezității este totuși variat raportată: de la 2% în Japonia, la 65% în S.U.A. La noi în țară, în 1961, pentru populația adultă, frecvența obezității era de 19,6%, iar în prezent rata prevalenței este de 23% în mediul rural și 25 % în mediul urban. Și la copii prevalența obezității este crescută (1).

De-a lungul anilor, obezitatea s-a bucurat de o largă paletă interpretativă în lumea medicală, în artă, literatură și în marea masă a populației. Pînă nu demult, obezitatea a fost considerată ca simbol al frumuseții și prosperității. Picturile lui Rubens, eroii lui Shakespeare, Rabelais și Dickens sînt exemple elocvente, la fel ca și zicala românească: „grasă și frumoasă“. Mentalitatea părinților care confundă corpolența copiilor cu starea de sănătate a fost și este întîlnită frecvent. Aceasta nu trebuie să surprindă din moment ce tratatele clasice de medicină internă nu abordau obezitatea în cadrul unui concept distinct.

Fapte de observație clinică și epidemiologică au dus la reconsiderarea acestei boli, care azi este privită nu numai ca un important factor de morbiditate, dar și ca factor ce influențează restul morbidității, ambele cu consecințe asupra calității vieții, materializată prin scăderea speranței de viață, potențarea și agravarea unor boli care în ultimă instanță modifică condiția biologică, estetică și socio-economică a omului. Obezitatea este un important factor de risc aterogen, fiind asociată frecvent cu hiperlipoproteinemiile, diabetul zaharat, hiperuricemiile, hipertensiunea arterială. Împreună cu acestea, precipită manifestările clinice ale aterosclerozei în special accidentele de tipul infarctului miocardic, hemoragiei și ramolismentului cerebral. Exemplele pot continua. Aproape că nu există sector al patologiei umane care să nu fie afectat de obezitate. Așa se explică de ce obezii au o speranță de viață redusă, o „încărcare“ morbidă și mortalitatea crescută comparativ cu normoponderalii. S-a calculat că reducerea ponderală a obezilor s-ar însoți de o apreciabilă ameliorare a condiției lor biologice, cu evidente consecințe de ordin socio-economic.

Cercetări mai recente [Larsson et al., Lew și Gurfinkel, Sorlie et al. (14)] arată că obezitatea mijlocie nu reprezintă un factor de risc important pentru cardiopatia coronariană sau pentru mortalitate și că mortalitatea crește cînd așa-numita greutate ideală este depășită cu 25—35%.

Obezitatea se produce prin creșterea masei totale a țesutului adipos datorită hiperplaziei și/sau hipertrofiei adipocitelor, care se încarcă cu trigliceride. Acumularea excesivă de țesut adipos modifică greutatea corporală. Ambii parametri: țesutul adipos și greutatea corporală sînt „variabile“ supuse controlului unui complex aparat reglator în cadrul balanței energetice a organismului (1; 3; 4; 21; 23).

Echilibrul energetic se realizează prin egalizarea energiei introdusă în corp (Ei) sau ingesta energetică cu energia cheltuită de corp (Ec). Dacă există variații ale greutății corporale $> \pm 3$ kg/lunar, va intra în calcul rezerva energetică (ΔEp) aflată în cea mai mare parte sub formă de țesut adipos. Relația dintre aceste componente este exprimată prin ecuația:

$$Ei \pm \Delta Ep = Ec$$

În eventualitatea în care crește „Ei" și/sau scade „Ec" apare dezechilibrul energetic caracteristic obezității.

$$Ei \pm \Delta Ep > Ec$$

Consecința acestui dezechilibru este înmagazinarea energiei excedentare sub formă de trigliceride de depozit, cu creșterea masei țesutului adipos.

S-au propus numeroase modele după care este organizat și operează echilibrul energetic. Aplicînd aici teoria sistemelor, se constată că echilibrul energetic este determinat atît de *„input"*-ul (Ei) cît și de *„output"*-ul energetic. Ambele operează în cadrul sistemului de control *feed-back*, asupra depozitelor de energie (Ep) (23).

Sistemul de control feed-back cuprinde: *elementele controlate* (energia ingerată, stocată, cheltuită sau disponibilă), *elementele feed-back* (glicemia, AGL-emia, glicerolemia, aminoacidemia, starea metabolică periferică (?) și *controlorii* (formațiunile nervoase, gastrointestinale și hormonii (fig. X.1).

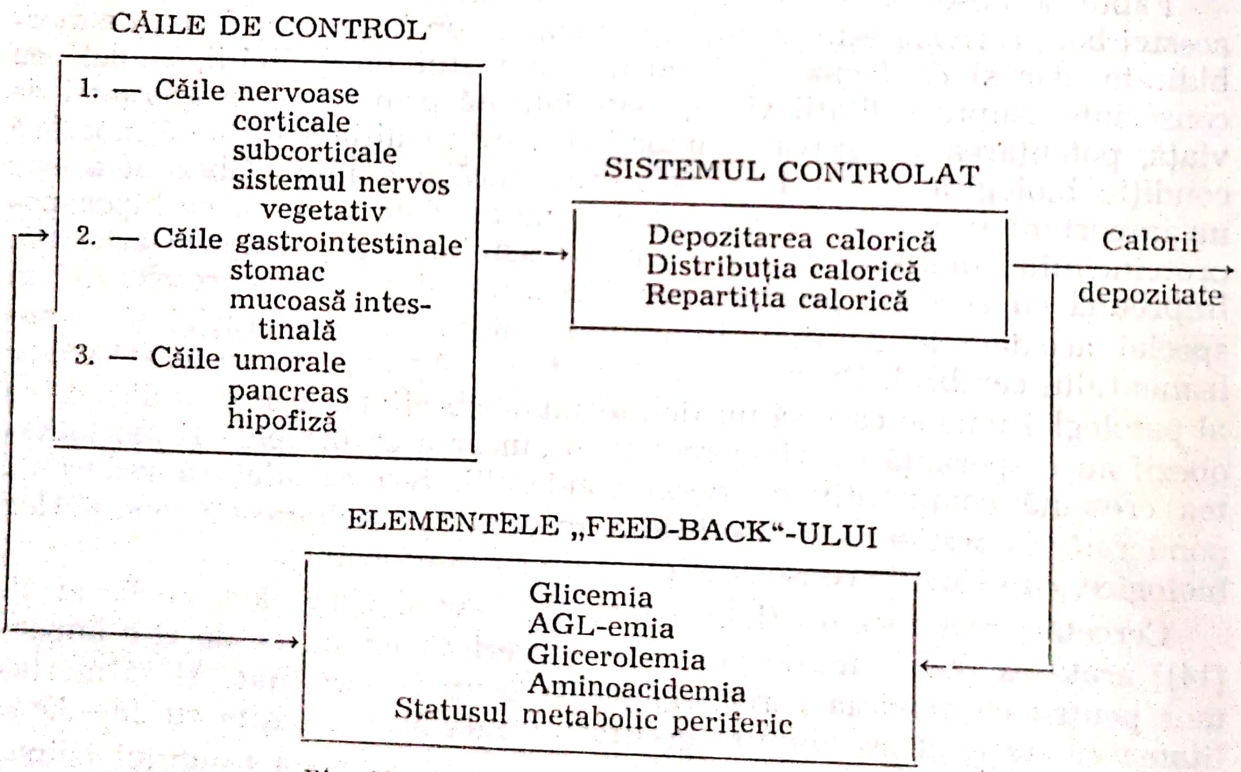

CĂILE DE CONTROL
1. — Căile nervoase
corticale
subcorticale
sistemul nervos vegetativ
2. — Căile gastrointestinale
stomac
mucoasă intestinală
3. — Căile umorale
pancreas
hipofiză
SISTEMUL CONTROLAT
Depozitarea calorică
Distribuția calorică
Repartiția calorică
Calorii
depozitate
ELEMENTELE „FEED-BACK"-ULUI
Glicemia
AGL-emia
Glicerolemia
Aminoacidemia
Statusul metabolic periferic

Fig. X.1 — Sistemul de control *feed-back*.

Aceste trei componente ale sistemului de control operează în cadrul unor mecanisme redate în fig. X.2 (22).

— *Input*-ul energetic, adică ingestia alimentară este determinată în cadrul comportamentului alimentar de sistemul nervos. Acesta funcționează după modelul fizic al *set-point*-ului, care cuprinde mecanismul ce determină greutatea la care se raportează reglarea masei țesutului adipos. *Set-point*-ul decide funcționalitatea hipotalamusului, care are rol de comparator. Acesta primeşte informaţii cu ajutorul elementelor *feed-back*-ului (neuroendocrine şi metabolice) şi elaborează comenzi prin „controlorii“ (formaţiuni nervoase, endocrine şi tractul gastrointestinal), determinîndu-se comportamentul alimentar cu componenta sa esenţială ingestia de alimente sub forma prizelor alimentare.

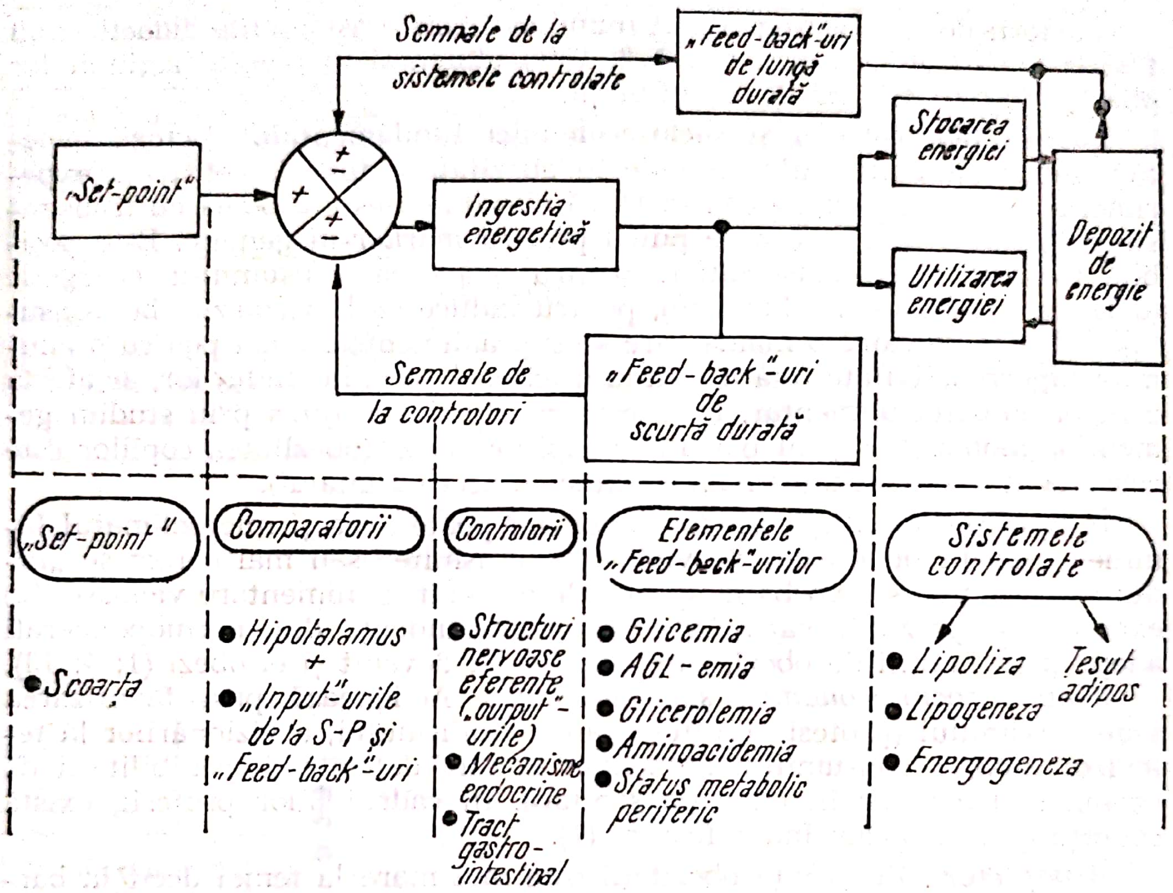

Semnale de la sistemele controlate
„Feed-back"-uri de lungă durată
Stocarea energiei
„Set-point"
+
−
+
+
−
Ingestia energetică
Depozit de energie
Utilizarea energiei
Semnale de la controlori
„Feed-back"-uri de scurtă durată
„Set-point"
Comparatorii
Controlorii
Elementele „Feed-back"-urilor
Sistemele controlate
● Scoarţa
● Hipotalamus
+
● „Input"-urile de la S-P şi „Feed-back"-uri
● Structuri nervoase eferente („ourput"-urile)
● Mecanisme endocrine
● Tract gastro-intestinal
● Glicemia
● AGL-emia
● Glicerolemia
● Aminoacidemia
● Status metabolic periferic
● Lipoliza
Ţesut adipos
● Lipogeneza
● Energogeneza

Fig. X.2 — Mecanismele sistemului de control *feed-back* în reglarea greutăţii corporale (modificat după Bray).

— Prizele alimentare sînt controlate printr-un *feed-back* ce acţionează pe termen scurt. Acesta decide iniţierea, continuarea sau oprirea actului alimentar.

— Energia ingerată (Ei) este utilizată (energia cheltuită) sau depozitată, ambele procese fiind controlate printr-un *feed-back* ce acţionează pe termen lung.

În ultimă instanţă, toate aceste mecanisme de control acţionează asupra:

— energiei ingerate (Ei) adică comportamentul alimentar, cu componenta sa de bază actul alimentar sau priza alimentară;

— energia cheltuită (Ec);

— energia depozitată (Ep).

În momentul în care ingesta energetică este excedentară faţă de cheltuielile energetice, plusul de energie se depozitează sub formă de trigliceride în țesutul adipos, inițiind apariția obezității. Factorii care perturbă echilibrul energetic în acest sens au fost definiți ca factori de risc obezogen.

FACTORII DE RISC OBEZOGEN

Factorii de risc obezogen sînt numeroși. Din considerente didactice, au fost sistematizați conform fig. X.3. Intensitatea și momentul acțiunii lor obezogene este diferită în cursul vieții.

Factori bio-ecologici și socio-economici fundamentali. *Factorii genetici.* Intervenția factorului genetic în obezitate a fost demonstrată experimental și clinic. Azi, se consideră că obezitatea este o boală cu transmisie poligenică, fără încă a se putea preciza *marker*-ul genetic. Este posibilă transmiterea predispoziției: pentru scăderea consumului energetic (deficite enzimatice neelucidate), pentru inducerea hiperplaziei beta-insulare la făt de către o mamă care se supraalimentează sau pentru o anumită hiperreactivitate față de stimulii externi care, la rîndul lor, ar afecta comportamentul alimentar. La aceste concluzii s-a ajuns prin studiul gemenilor monozigoți și al părinților copiilor obezi (obezitatea copiilor este corelată atît cu obezitatea mamei, cît și cu aceea a tatălui).

În apariția obezității, un rol important poate avea și microclimatul familial, care în primii ani de viață se „transmite" sau mai corect se „induce" copiilor. Este vorba în special de obiceiurile alimentare vicioase. Ca exemplu se prezintă cazurile copiilor descendenți din normoponderali adoptați în familii de obezi, care ulterior au devenit și ei obezi (1; 4; 13).

Factori socio-economici și profesionali. Acționează prin favorizarea sedentarismului (profesii, creșterea automobilismului, a vizionărilor la televizor etc.), a consumului alimentar excesiv datorită disponibilității de normă și lacunelor în educația sanitară. În cadrul unor profesii, există condiții de *stress* care induc foamea (1).

Alți factori. Frecvența obezității este mai mare la femei decît la bărbați, fără a se putea spune că *sexul* este un veritabil factor de risc obezogen. Afirmația este valabilă și pentru *vîrstă,* deoarece boala poate apărea în orice perioadă a vieții. Se descriu totuși perioade „obezogene": pubertatea, menopauza.

S-a demonstrat că *somatotipul* endomorf este mai predispus la obezitate în comparație cu cel ecto- sau mezomorf (4).

Factorii culturali și educaționali au rol în apariția bolii, în grupurile populaționale cu un nivel scăzut de școlaritate, cu acces redus la mijloacele „mass media", obezitatea este mai frecventă (1; 17).

Factori exogeni. *Factorii nutriționali* au acțiune obezogenă certă prin (1; 16):

— creșterea aportului caloric global: glucidic, lipidic, proteic, care realizează dezechilibrul energetic (Ei$>$Ec), chiar dacă în paralel crește regimul de activitate, așa cum este demonstrat prin obezitatea experimentală umană;

— supraalimentația mamei gravide, în special în ultima perioadă a sarcinii, produce hiperplazia beta-insulară pancreatică a fătului, la care, *post-partum* sau mult mai tîrziu, apare hiperinsulinismul;

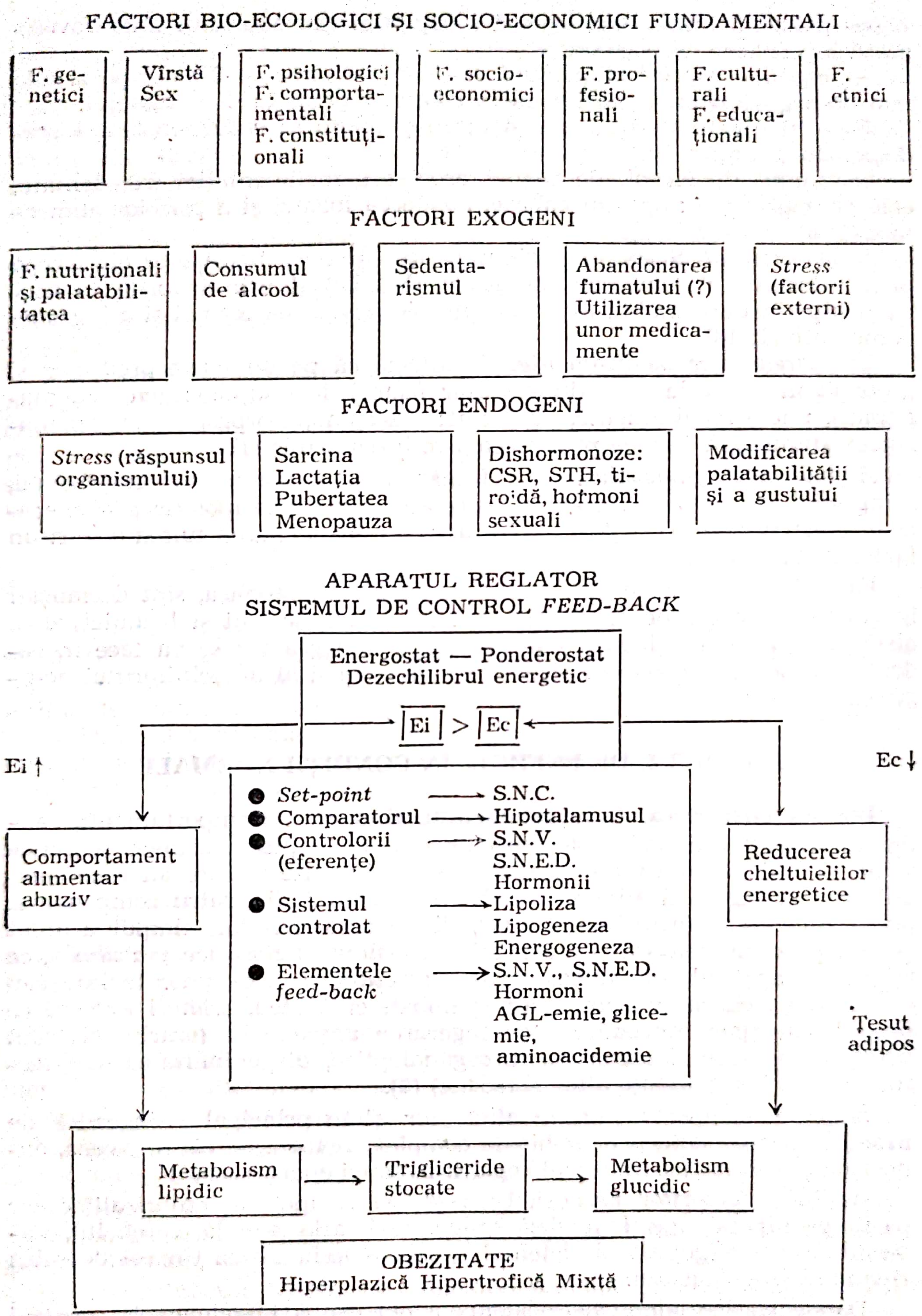

FACTORI BIO-ECOLOGICI ŞI SOCIO-ECONOMICI FUNDAMENTALI
F. genetici
Vîrstă Sex
F. psihologici F. comportamentali F. constituţionali
F. socio-economici
F. profesionali
F. culturali F. educaţionali
F. etnici
FACTORI EXOGENI
F. nutriţionali şi palatabilitatea
Consumul de alcool
Sedentarismul
Abandonarea fumatului (?) Utilizarea unor medicamente
Stress (factorii externi)
FACTORI ENDOGENI
Stress (răspunsul organismului)
Sarcina Lactaţia Pubertatea Menopauza
Dishormonoze: CSR, STH, tiroidă, hormoni sexuali
Modificarea palatabilităţii şi a gustului
APARATUL REGLATOR
SISTEMUL DE CONTROL *FEED-BACK*
Energostat — Ponderostat
Dezechilibrul energetic
Ei > Ec
Ei ↑
Ec ↓
● *Set-point* → S.N.C.
● Comparatorul → Hipotalamusul
● Controlorii (eferenţe) → S.N.V. S.N.E.D. Hormonii
● Sistemul controlat → Lipoliza Lipogeneza Energogeneza
● Elementele *feed-back* → S.N.V., S.N.E.D. Hormoni AGL-emie, glicemie, aminoacidemie
Comportament alimentar abuziv
Reducerea cheltuielilor energetice
Ţesut adipos
Metabolism lipidic
Trigliceride stocate
Metabolism glucidic
OBEZITATE
Hiperplazică Hipertrofică Mixtă

Fig. X.3 — Schema generală a factorilor de risc şi a mecanismelor obezogene.

— patoalimentația excedentară a copilului sau adultului tînăr favorizează hiperplazia adipocitară;

— ingestia calorică alimentară excedentară și în 1—2 mese pe zi este mai obezogenă decît același consum caloric ingerat în 4—5 mese/zi.

Factorii nutriționali au o mai mare pondere în cazul existenței predispoziției genetice.

Consumul de alcool, de regulă asociat patoalimentației excedentare, este obezogen prin: aportul caloric, creșterea foamei și a prizelor alimentare (1; 8).

Sedentarismul. Scăderea regimului de activitate fizică este obezogenă prin reducerea cheltuielilor energetice (Ei>Ec) și prin favorizarea apariției hiperinsulinismului, avînd drept efect creșterea foamei și a ingestiei alimentare (1; 18).

Utilizarea unor medicamente. Se afirmă că pe un teren predispus și probabil în asociație cu acțiunea altor factori de risc obezogen (sedentarismul), unele medicamente, cum sînt: rezerpina, clorpromazina, fenotiazinele, stimulează foamea prin mecanism hipotalamic (1).

Abandonarea fumatului. La exfumători, se remarcă creșterea foamei, a ingestiei alimentare și greutății corporale, explicate ipotetic prin mecanism endorfinergic (11). Noi nu considerăm abandonarea fumatului ca un factor de risc obezogen.

Factorii endogeni de natură neuroendocrinometabolică, sînt declanșați în cazuri de stress de orice etiologie, în cursul sarcinii și lactației, și al dishormonozelor cu determinism variat. Detalierea lor se va face în cadrul modificărilor comportamentului alimentar și al dezechilibrului energetic.

BILANȚUL DE ENERGIE ÎN CONDIȚII NORMALE

Ingesta energetică. Comportamentul alimentar. Comportamentul alimentar este definit prin totalitatea reacțiilor complexe, psihice, somatice și motorii ale organismului declanșate de alimente și care au repercusiune asupra ingerării alimentelor. El este alcătuit din patru componente: *priza alimentară* (cantitate, număr, distanțarea prizelor, timpul acordat pentru priza alimentară și masticație); *constante fiziologice și psihologice* (foamea, apetitul, sațietatea, repulsia); *activități* executate înainte sau concomitent cu priza alimentară (plimbat, citit etc.), *stimuli externi* ce preced sau apar concomitent cu ingerarea alimentelor (orariul și locul prizei alimentare, caracteristicile organoleptice, disponibilitatea și selecția alimentelor, prezența altor persoane) (1).

Reglarea comportamentului alimentar și în principal a ingestiei de hrană este un fenomen deosebit de complex, realizat pe căi nervoase, endocrine și metabolice în cadrul reglării balanței energetice (7).

A. *Rolul factorilor nervoși*. La reglarea comportamentului alimentar participă hipotalamusul, nucleii amigdalieni, aria septală, cerebelul, sistemul nervos vegetativ și sistemul neuroendocrin difuz. Un rol deosebit revine hipotalamusului.

Datele clasice admiteau existența a doi centri hipotalamici: *centrul foamei* în hipotalamusul lateral și centrul sațietății în hipotalamusul ventromedial, care inhibă centrul foamei. Cercetările moderne nu confirmă o individualitate anatomică a acestor centri, ci ajung la concluzia că în cele două arii hipotalamice sînt localizate elemente „căi“, care permit ca hipotalamusul să joace rol de transductor. El primește informații „input“ referitoare la starea nutrițională și energetică a organismului, prelucrează datele, le raportează la „set-point“ (comparator), apoi elaborează comenzi „output“ către formațiunile care execută parametrii ce alcătuiesc comportamentul alimentar (orofaringe, stomac, intestin) (1; 4; 5; 6; 25; 26).

Prin conexiuni cu sistemul nervos somatic, hipotalamusul primește informații olfactive, optice, gustative și tactile, referitoare la alimente și la mediul înconjurător. Totodată este influențat de cortex și activitatea nervoasă superioară, începutul și sfîrșitul prizei alimentare fiind un act voluntar.

Informațiile referitoare la starea energonutrițională a organismului parvin prin sistemul nervos vegetativ periferic și sistemul neuroendocrin difuz cu ajutorul neurotransmițătorilor monoaminergici și peptidergici. Unii hormoni și metaboliți participă și ei la informarea hipotalamusului. Toate aceste elemente alcătuiesc „controlorii“ și „elementele *feed-back*“ ale sistemului de control cibernetic din fig. X.1.

Funcționalitatea acestui sistem de control se conturează astfel:

— Foamea este declanșată prin mecanisme dopaminergice și endocrinergice ce acționează în hipotalamusul lateral.

Adițional, intervin și alte mecanisme. Astfel, mecanismul serotoninergic al sațietății este inhibat de mecanismul alfa-adrenergic care are deci rol de stimularea foamei. El operează prin intermediul neurotransmițătorilor de tip GABA. Aceștia au dublă acțiune: fie inhibă serotonina în hipotalamusul ventromedial (stimulează foamea), fie inhibă dopamina în hipotalamusul lateral (produc sațietate). La apariția sațietății mai participă bombesina și somatostatina.

O parte a neurotransmițătorilor sînt dispuși pe căi nervoase demonstrate cu exactitate (căile catecolaminergice, dopaminergice, serotoninergice). Elementele sistemului peptidergic amintite anterior au fost de asemenea demonstrate la nivelul hipotalamusului. Pentru înțelegerea rolului lor în reglarea comportamentului alimentar vom face o prezentare scurtă a *sistemului neuroendocrin difuz* (S.N.E.D.) considerat azi ca cea de a treia componentă a sistemului nervos (11). El este format din celule APUD și non-APUD. Ambele secretă peptide și amine dotate cu proprietăți reglatorii, numite reguline. Ele acționează fie ca neurotransmițători (funcție neurocrină) fie ca hormoni (funcție endocrină), fie paracrine (hormoni locali sau cibernine), fie prin toate cele trei modalități.

Sistemul neuroendocrin difuz cuprinde:

— Diviziunea centrală: celulele endocrine și neuroendocrine APUD ale axului hipotalamohipofizar și epitalamopineal.

— Diviziunea periferică: celulele APUD și non-APUD din tiroidă, paratiroidă, pancreas, stomac, intestin, plămîn, medulara suprarenală, ganglionii simpatici, corpusculul carotidian, piele, tract urogenital.

— Se postulează existența a două stări funcționale ale sistemului neuroendocrin difuz: starea endorfinergică și endoloxonergică. Acestea reglează balanța energetică a organismului în felul următor:

— starea endorfinergică sau opioid-indusă crește ingestia alimentară. Efectul este realizat prin secreția de către celulele SNED a beta-endorfinei, dimorfinei și alfa-neoendorfinei;

— starea endoloxonergică sau anti-opioidă (sau „naloxon endogen like“) induce anorexia prin intermediul MSH și a peptidelor *calcitonin-like*.

Peptidele secretate în aceste două circumstanțe funcționale provin dintr-un precursor comun „pro-opio-melano-calcicortina“. Diferențierea acestuia în produși finali se face de către aceeași celulă a S.N.E.D. prin glicozilare, amidare, acetilare, clivaj. Datorită proprietăților lor fundamentale, celulele S.N.E.D. recepționează informații din mediu și, în funcție de necesitățile energetice, decid transformarea precursorului în peptidul final, care va induce o stare endorfinergică sau endoloxonergică. Așadar, aceeași celulă are capacitatea să combine mesajele conservării și cheltuielilor energetice pe baza aceluiași precursor.

Factorii capabili să declanșeze cele două stări funcționale cunoscuți pînă acum sînt: foamea, *stress*-ul, influențele sezoniere.

Endorfinele joacă un rol deosebit nu numai în reglarea echilibrului energetic, ci și în determinarea comportamentului individului și nocicepția. De fapt, prin aceste petide se face legătura între termoreglare, analgezie și comportamentul alimentar (scade temperatura — crește analgezia și ingesta alimentară.

Un rol deosebit în reglarea comportamentului alimentar și a balanței energetice revine receptorilor centrali localizați la nivelul hipotalamusului (2; 4; 26). Pînă în prezent, s-a demonstrat prezența de receptori specializați pentru glucoză și insulină (hipotalamusul lateral) și se postulează existența receptorilor hipotalamici sensibili la AGL, aminoacizi, glicerol, colecistokinină. Există și receptori periferici cu rol în reglarea energetică. Este vorba de receptorii gastrici sensibili la distensia stomacului, receptorii din peretele intestinal care sesizează prezența glucozei și aminoacizilor în lumen și glucoreceptorii hepatici. Informațiile recepționate de aceștia se transmit hipotalamusului prin nervul vag și probabil prin sistemul simpatic.

Sistemul nervos vegetativ periferic este implicat în reglarea comportamentului alimentar nu numai prin impulsurile aferente spre hipotalamus. S-a demonstrat că hipotalamusul ventromedial inhibă secreția de insulină prin intermediul nervului vag. Lezarea hipotalamusului ventromedial produce la șobolan hiperinsulinism și obezitate. Totodată, prin stimularea vagului se introduce hipersecreția de insulină. La om, se cunoaște efectul medicației anticolinergice de scădere a secreției de insulină, a foamei și ingestiei alimentare. Inhibarea secreției de insulină este produsă și de către sistemul endorfinergic. S-a demonstrat prezența endorfinelor atît în hipotalamus, cît și în pancreas (11).

B. *Rolul factorilor gastrointestinali și hormonali.* O parte din aceștia au fost amintiți. Intervenția lor în reglarea echilibrului energetic se face astfel:

— *orofaringele* intervine prin senzația gustativă;

— ingestia alimentară produce *distensie gastrică,* excită receptorii specifici și stimulează vagul care informează hipotalamusul ventromedial;

— prezența alimentelor în intestin eliberează *hormoni intestinali*, care produc sațietate; cel mai activ este colecistokinina, care este secretată în cadrul sistemului neuroendocrin difuz, prezența sa fiind demonstrată și în hipotalamus unde este locul electiv al acțiunii sale;

— *absorbția alimentelor* constituie un semnal pentru oprirea actului alimentar. Aceasta se petrece prin intermediul glucoreceptorilor hepatici sensibili la glucoza din vena portă;

— dintre *hormoni*, intervenția cea mai activă este cea a insulinei care provoacă foame intensă, fie prin mecanism direct de stimulare a receptorilor specifici hipotalamici, fie indirect prin intermediul glicemiei. Ceilalți hormoni se pare că intervin în reglarea ingestiei alimentare prin interferența cu metabolismul glucozei și insulinei. Astfel, STH și glucocorticoizii produc foame prin scăderea sensibilității la glucoză a receptorilor specifici hipotalamici. Estrogenii scad ingestia alimentară prin creșterea sensibilității glucoreceptorilor hipotalamici.

Un factor intestinal recent demonstrat este *incretina* (1). El cuprinde mai mulți polipeptizi, dintre care mai important este polipeptidul gastric inhibitor (GIP: „gastric inhibitory polipeptid"). Secreția sa este declanșată de alimente, în special glucide. El joacă rol de neurotransmițător peptidergic în cadrul sistemului neuroendocrin difuz. Principala sa acțiune este de stimulare a secreției de insulină în prezența hiperglicemiei.

C. *Rolul elementelor feed-back*-ului (22; 23). Elementele *feed-back*-ului ce intervin în reglarea echilibrului energetic sînt: glucoza, AGL, glicerolul, aminoacizii, *status*-ul metabolic periferic. Au fost postulate următoarele posibilități reglatorii:

— *ipoteza glucostatică*. Pune accentul pe rolul glucozei în stimularea foamei sau inducerea sațietății. Aceasta se realizează prin intermediul glucoreceptorilor hipotalamici. Cînd glicemia și insulina sînt crescute, sistemul de reglare induce sațietatea și invers. Este posibilă și intervenția glucoreceptorilor hepatici;

— *ipoteza lipostatică* se bazează pe informațiile recepționate de hipotalamus, care recunoaște concentrația AGL și glicerolului. Aceștia sînt parametrii fideli ai nivelului trigliceridelor adipocitare. În funcție de variația lor cantitativă, se induce creșterea sau scăderea ingestiei calorice. Este posibil ca în acest sens hipotalamusul să fie „informat" și de către postaglandine sau termogeneză;

— *ipoteza aminostatică* pleacă de la observația conform căreia alimentația hiperproteică produce scăderea ingestiei alimentare și atribuie unor aminoacizi rol major în reglarea echilibrului energetic;

— *status-ul metabolic periferic* este un factor care informează hipotalamusul probabil prin intermediul sistemului neuroendocrin difuz.

Deși aceste ipoteze nu pot fi constituite pe baza unor argumente neechivoce, rolul elementelor *feed-back* nu trebuie neglijat. Mecanismul acțiunii lor trebuie însă privit în ansamblul sistemului de control.

Energia cheltuită, depozitată și mobilizată (1; 7). Cheltuielile energetice la un subiect normal sînt reprezentate de: metabolismul bazal, termogeneză, activitatea musculară, acțiunea dinamică specifică, creștere și emoții. Distribuția energiei pe aceste căi depinde de circumstanțele fiziologice date, vîrstă, sex, ingesta calorică, temperatura ambiantă, profesie și stări patologice (tabelul X.3).

Tabelul X.3

Necesarul energetic (Kcal/zi) recomandat pentru populația adultă a țării noastre

Gradarea efortului	BĂRBAȚI		FEMEI	
	20—45 ani	46—62 ani	20—45 ani	45—60 ani
mic[1]	2 700	2 600	2 500	2 300
mediu[2]	3 200	3 000	2 700	2 500
mare[3]	3 700	3 400	2 900	2 700
foarte mare[4]	4 100	3 800	—	—
pensionari	62 ani: 2 300 kcal		60 ani: 2 100 kcal	

1: Profesii și meserii sedentare.
2: Tapițeri, blănari, marochineri, legători, zugravi, telefoniști, telegrafiști etc.
3: Strungari, rabotori, modelori, sculeri, tîmplari, tăbăcari, tricoteuri, filatori, țesători, morari, brutari, tipografi, tractoriști etc.
4: Mineri, sondori, furnaliști, oțelari, laminoriști, turnători, cazangii, forjori, dulgheri, fierari, betoniști, muncitori forestieri etc.

Organismul conservă energia excedentară prin lipogeneză, glicogeneză, proteinogeneză, rezultînd trigliceride, glicogen și proteine. Repartiția depozitelor energetice în organism și echivalentul caloric diferențiat sînt redate în tabelul X.4.

Tabelul X.4

Depozitele energetice ale corpului uman normoponderal și obez

	Normoponderal (70 kg)		Obez (100 kg)	
	Kg	Kcal	Kg	Kcal
Greutatea corporală	70		100	
Țesut adipos	15	135 000	40	360 000
Proteine musculare	6	24 000	7	28 000
Glicogen hepatic	0,07	280	0,07	280
Glicogen muscular	0,12	480	0,14	560
Glucoză	0,02	80	0,25	100

Mobilizarea energiei din depozite se face prin lipoliză, glicogenoliză și proteoliză. Rezultă „combustibilii" energogeni propriu-ziși: AGL, glucoza și aminoacizii.

Reglarea echilibrului energetic și a greutății corporale, în condiții normale.

A. *Energostatul și ponderostatul.* În timp, echilibrul energetic este reglat în două moduri (1; 22; 23):

a) *Prin feed-back-uri pe termen scurt,* în care rolul esențial îl au elementele ce controlează ingesta energetică, respectiv prizele alimentare și comportamentul alimentar în ansamblu. Probabil că în acest sens operează mecanismele glucostatice. Creșterea postprandială a glicemiei produce sațietate, iar scăderea ei și creșterea insulinei induce starea de foame. Este posibilă participarea în acest sens și a mecanismelor aminostatice.

b) *Prin feed-back-uri pe termen lung* se controlează energia depozitată, cheltuită și mobilizată. Ele se bazează în special pe mecanismele de tip lipostatic, care la rîndul lor operează cu concentrația AGL, glicerolului și probabil a prostaglandinelor și aminoacizilor. Prin ele se modelează cantitatea de energie depozitată sau mobilizată.

Reglarea pe termen scurt este mai bine cunoscută. Cea pe termen lung necesită încă unele clarificări.

Date statistice epidemiologice dovedesc relativa stabilitate a greutății corporale de-a lungul anilor. Aceasta presupune existența unor mecanisme reglatoare, numite în ansamblu *ponderostat*. Deoarece variabila controlată în acest caz este țesutul adipos se poate vorbi de *adipostat*, ambele fiind componente ale *energostatului*.

S-au propus numeroase modele care să explice modul de funcționare a acestor mecanisme reglatoare. Noi am adoptat modelul cibernetic expus pînă acum care trebuie completat cu o sinteză asupra *integrării finale* a sistemului reglator. Pentru aceasta s-a apelat la *„set-point“* (15), termen împrumutat din inginerie, care este utilizat în sens funcțional. El indică existența nivelului la care trebuie reglată greutatea corporală și masa țesutului adipos. *„Set-point“* nu reprezintă o entitate structurală sau fiziologică, ci un *grup de mecanisme* care participă la reglarea unui sistem. Funcționarea acestora în cadrul integrării componentelor sistemului energetic nu se cunoaște cu exactitate. Se știe însă că hipotalamusul are rol de „comparator“ prin funcția sa de transducere, raportează informațiile primite la *„set-point“* (comparația) care indică nivelul preprogramat al greutății corporale la care trebuie să se ajungă. În funcție de aceasta, el emite impulsuri „output“, care conservă sau consumă energia, cu consecințele cunoscute asupra greutății corporale.

* * *

Deși pînă în momentul de față modelul cibernetic al energostatului și ponderostatului este cel mai comprehensibil, el nu a reușit să explice toate aspectele reglatorii. Următoarele probleme sînt încă nerezolvate:

— *Autoreglarea balanței energetice* (24) adică modul în care organismul își adaptează ingestia energetică la cheltuielile de energie și invers. Cunoștințele clasice se bazau pe faptul că un anumit subiect, supus unor condiții de activitate standard, avea un necesar caloric identic cu un alt subiect în condiții similare. În acest caz, dacă ingesta calorică crește iar condițiile de activitate rămîn standard, apare implicit creșterea greutății corporale. Cercetări moderne constată însă la subiecții de aceeași vîrstă și sex ce prestează același tip de activitate fizică, o variație a ingestiei energetice, fără a fi afectată greutatea corporală. Se consideră că necesitățile energetice și ingesta energetică nu sînt fixe în condiții standard și că ele variază dinamic. Se cunoaște și efectul invers, în care organismul își adaptează cheltuielile de energie în funcție de mărimea ingestiei calorice. În condiții normale, există deci o autoreglare reciprocă permanentă între Ei și Ec, avînd ca efect menținerea echilibrului energetic și stabilitatea greutății corporale.

— *Consumul de lux* („Luxuskonsumption“) sau *energia disipată* este un alt aspect neelucidat. S-a constatat de mult timp că organismul uman are capacitatea de a „arde“ excesul de calorii ingerate (4). La voluntari care ingerau un plus caloric de 150%, cîștigul ponderal se producea dificil și se menținea tot atît de dificil, ceea ce înseamnă că o parte din energia ingerată a fost consumată și nu depozitată. Substratul reglator și biochimic al acestui consum energetic „de lux“ nu este cunoscut. Recent, s-a propus intervenția țesutului adipos brun, care ar facilita ca dieta hipercalorică să inducă o termogeneză suplimentară. Pe această cale s-ar „pierde“ energia excedentară (19).

— *Factorii externi și cognitivi* au fost implicați în ultimii ani tot mai mult în reglarea energetică, la fel ca și *controlul conștient*. (Prin aceleași modalități prin care operează asupra echilibrului energetic și greutății corporale factorii sociali, culturali și economici.) Așa de exemplu un subiect „instruit“ are capacitatea de a-și impune singur restricții alimentare. Nu se cunoaște încă în ce măsură acești factori intervin în reglarea de lungă durată (12; 17; 8).

— *Plăcerea gustativă* este un alt factor care influențează ingesta alimentară (9). Depinde de unele proprietăți ale alimentelor: gust, miros, aromă, de variație, compoziție, aspect, ambianță, cît și de factori sociali, culturali, economici, *status*-ul fiziologic al organismului sau asocierea conștientă a altor alimente (9). Creșterea plăcerii gustative sporește ingestia de alimente și creșterea ponderală. O dietă monotonă scade plăcerea gustativă, ingestia alimentară și greutatea corporală. În timpul mesei, plăcerea pentru alimentele consumate scade treptat, dar rămîne crescută pentru cele neconsumate. În felul acesta, ea influențează acceptabilitatea, preferința și selecția alimentară (9). Se pare (dar fără a se cunoaște exact) că aceasta se realizează prin intermediul beta-endorfinelor (11; 16; 20).

B. *Aspecte moleculare ale echilibrului energetic.* Eficiența metabolică, din punct de vedere energetic, este condiționată de: a) fluxul substraturilor pe căile care produc ATP și b) necesitățile tisulare de ADP. În ultimii ani, s-a acordat o atenție specială fenomenelor de „ciclizare“ a substraturilor și „pompei sodice“, ambele fiind consumatoare de ADP și deci de energie (21).

— Ciclizarea substraturilor (35) se produce în eventualitatea interconversiunii reversibile a produșilor metabolici, de tipul

$$A \rightleftharpoons B$$

Transformarea produșilor A în B se face cu ajutorul unei enzime care necesită energie (APT), iar reconversia B în A se face prin intervenția altei enzime, dar tot cu consum de energie (ATP) și producere de căldură. O rată curentă a ciclului are două consecințe: a) pe plan energetic, deoarece crește consumul de energie (Ec) și b) pe plan metabolic, întrucît produce o modelare a controlului metabolic. Primul aspect are implicații în controlul greutății corporale, iar cel de al doilea în reglarea metabolică. Se cunosc multe „ciclizări de substrat“ numite și „cicluri inutile“. Așa de exemplu: glicogeneza și glicoliza, transformarea glucozei în glucozo-6-fosfat, sinteza și oxidarea acizilor grași, hidroliza trigliceridelor și reesterificarea acizilor grași etc. S-a demonstrat că insulina și catecolaminele activează ciclizarea substraturilor. Consumul energetic prin aceste cicluri este remarcabil. Așa, de exemplu, convertirea glucozei în acizi grași, trigliceride și mobilizarea AGL se face cu o cheltuială energetică egală cu 20% din energia potențială a glucozei introdusă în cicluri.

— *Pompa sodică* (34) are ca substrat enzimatic „ATP-aza Na—K“, care pentru o bună funcționare utilizează multă energie și produce căldură; s-a calculat că 50% din valoarea energetică a metabolismului bazal este utilizată în acest scop. Activitatea pompei sodice este stimulată de hormonul tiroidian (T_3) și de catecolamine.

Aceste date permit o explicație mai convingătoare a unor aspecte reglatorii (21).

*
* *

Stările postalimentare induc creșterea *turnover*-ului catecolaminelor și hormonului tiroidian care stimulează termogeneza pe baza energiei rezultate din hiperactivitatea ciclizării substraturilor și a pompei sodice. Explicația este valabilă și pentru explicarea acțiunii dinamice specifice a alimentelor. Tot postalimentar crește și insulinemia care favorizează stocarea energiei, proces însoțit tot de activarea ciclizării (glicogeneză, lipogeneză), care așa cum s-a arătat în cazul glucozei consumă o parte din energia ce se depozitează.

Stările de foame se caracterizează prin *scăderea turnover*-ului catecolaminelor, T_3 și insulinemiei, avînd efecte contrarii celor descrise anterior.

O solicitare energetică rapidă (efort fizic), se însoțește de hipercatecolamine și hiperactivitatea „ciclizării substraturilor“ care produc energie (glicogenoliză, lipoliză).

S-a demonstrat că activarea acestor „cicluri inutile“ prin alimentație sau efort fizic se însoțește de cheltuială energetică, care persistă cîteva zile după ce a încetat stimulul. Fenomenul a fost denumit „memorie“ metabolică (37). El a fost evidențiat și în alte circumstanțe metabolice și se pare că are un rol deosebit în reglarea echilibrului energetic. Așa se explică acțiunea complexă și de durată a exercițiului fizic asupra organismului. El nu produce cheltuială energetică doar în timpul desfășurării sale, ci, grație „memoriei metabolice“ cheltuiala se continuă și în repaus, timp de cîteva ore sau zile după ce efortul fizic a încetat (37).

Aspectele moleculare menționate mai permit în parte explicarea: a) capacității reduse a organismului de depozitare a energiei sub formă de glicogen; b) a faptului că o dietă hiperglucidică produce o creștere mai marcată a țesutului adipos comparativ cu o dietă hiperlipidică și c) a cheltuielii energetice mai mari care însoțește efortul aerob decît efortul anaerob.

BILANȚUL DE ENERGIE ÎN OBEZITATE

Deși aparent simplă, investigarea bilanțului de energie în obezitate oferă adesea rezultate surprinzătoare (1).

Ingesta energetică. Comportamentul alimentar abuziv. Majoritatea obezilor recunosc o ingestie energetică crescută, cel puțin în faza de constituire a obezității. Această perioadă se caracterizează prin hiperfagie, preocupare excesivă pentru hrană și prizele alimentare, nerăbdare și grabă pentru masă și, deși este tahifagic, obezul acordă mult timp mesei. Se conturează astfel tabloul comportamentului alimentar abuziv (1; 16). Determinismul său este complex. Se consideră importanți următorii factori:

- *Creșterea plăcerii gustative* și a preferințelor obezilor pentru alimente grase, dulci și pentru variație alimentară. Se vorbește chiar de obezitate indusă de plăcerea gustativă („palatabilitate") (16). În sens obezogen, se constată o eficiență mai mare a alimentelor grase comparativ cu cele dulci. La modul general, se acceptă că obezul consumă mai multe alimente cu plăcere gustativă crescută comparativ cu normoponderalii.
- *Reactivitatea crescută la factorii externi* („teoria externă") și scăderea răspunsului la factorii interni („teoria internă"). Orice stimul extern asociat cu hrana îl face pe obez un hiperreactiv și ingestia calorică crește (1; 16; 17; 25).

Există obezi la care ingestia calorică este normală sau chiar redusă. De regulă, acest aspect este întîlnit după constituirea obezității, în așa-numita „fază statică" a bolii (1).

Cheltuielile și depozitarea energiei. În anumite forme de obezitate, există o *reducere a cheltuielilor energetice* prin (1; 21):

— scăderea metabolismului bazal (contestată de unii);

— reducerea acțiunii dinamice specifice, adică termogeneza indusă de alimentație;

— sedentarism, care scade Ec, dar perturbează rolul reglator pe care în mod normal activitatea musculară îl are asupra metabolismului și activării sistemului nervos simpatic (probabil și asupra sistemului neuroendocrin difuz). S-a emis chiar un „model kinetotrofic", în care se atribuie reducerii activității musculare principalul rol obezogen (18). În sens invers, se afirmă că amplificarea exercițiului fizic ameliorează obezitatea produsă prin creșterea ingestiei calorice. Totodată s-a observat că exercițiul fizic reduce masa țesutului adipos chiar dacă nu are efect asupra greutății corporale (efect compensat prin creșterea masei musculare);

— reducerea rolului țesutului adipos brun. În ultimii ani, s-a demonstrat la animale și în parte la om că țesutul adipos brun are capacitatea de a „arde" excesul de calorii provenite din alimentație. El este inervat de sistemul nervos simpatic care, în caz de supraalimentație sau efort fizic, induce hiperreactivitatea sa funcțională. În obezitate, se consideră că acest tip de țesut adipos este afectat, el nereușind să producă consumul excesului de calorii (19).

În urma dezechilibrului energetic (Ei>Ec) cresc *depozitele energetice* (tabelul X.4). Rolul covîrșitor revine trigliceridelor din țesutul adipos care poate atinge valori de 40 kg, ceea ce corespunde la o rezervă energetică de 260 000 Kcal. Celelalte depozite energetice (glicogenul și proteinele) nu au efect important asupra greutății corporale (4).

Perturbări reglatorii ale bilanțului energetic. În obezitate, au loc perturbări ale sistemului de control *feed-back*. Acestea se produc la mai multe nivele.

a) *Anomalii ale „set-point"-ului* (22). Se cunosc trei anomalii de *„set-point"*:

— *„Set-point“ înalt și fix,* care produce obezitatea ce debutează în copilărie și devine statică în perioada adultă.

— *„Set-point“ înalt și progresiv* se însoțește de hiperfagie continuă, ceea ce produce o creștere ponderală progresivă, de aproximativ 4,5 kg pe an.

— *„Set-point“ fluctuant* explică comportamentul alimentar variabil al unor subiecți: hiperfagie de circumstanță, care alternează cu perioade de normofagie.

b) *Anomaliile hipotalamusului (comparatorul),* care este organul cel mai mult implicat în producerea obezității (5; 6). Multe date au fost preluate din experimentele pe animale la care s-au produs leziuni distructive sau chimice ale celor două regiuni implicate în reglare: regiunea laterală și ventromedială. La om, problema cuprinde două aspecte: pe de o parte obezitatea ce apare în urma leziunilor organice ale hipotalamului (tumori, procese inflamatorii, traumatisme, leziuni vasculare) și pe de altă parte cea consecutivă unor anomalii funcționale. Acestea din urmă se referă la imposibilitatea hipotalamusului de a-și exercita funcția de transductor, așa încît în calitate de comparator el „greșește“ în interpretarea *imput*-urilor și ca atare *feed-back*-urile de lungă și scurtă durată sînt perturbate (25). Rezultă obezitatea hiperfagică, dinamică, adesea inițiată rapid (22).

Datele furnizate de obezitatea experimentală la animale permit implicarea următoarelor *mecanisme hipotalamice* obezogene (11):

— distrugerea căii noradrenergice ventrale;

— blocarea sintezei serotoninei;

— depleția tractului dopaminergic (prin durere, *stress* sau perturbări metabolice);

— întreruperea conexiunilor dintre hipotalamusul lateral și cel ventromedial, cît și dintre regiunea anterioară și posterioară a hipotalamusului ventromedial;

— stimularea electrică cronică a hipotalamusului lateral.

Se postulează că hipotalamusul mai poate interveni în producerea obezității prin modificarea activității receptorilor săi specifici pentru insulină și glucoză. Aceștia își modifică sensibilitatea la glucoză și insulină, nu recunosc *input*-urile și, ca atare, emit *output*-uri incorecte ce produc hiperfagia.

c) *Anomaliile controlorilor și elementelor feed-back* (23). S-au emis ipoteze care presupun perturbări ale elementelor de control sau *feed-back:* nervoase, metabolice, hormonale, neuroendocrine și ale tractului gastrointestinal. O parte au fost amintite. Aici vom completa date legate de implicarea sistemului neuroendocrin difuz în obezitate, prin modificarea balanței dintre starea endorfinergică și endoloxonergică. În obezitatea genetică la animale, s-a demonstrat creșterea beta-endorfinelor în hipofiză și în sînge (11; 20). Se postulează că unele forme de obezitate umană sînt produse de hiperactivitatea endorfinergică (beta-endorfine), care la rîndul ei este indusă de *stress*-ul psihic și stările depresive. Pe de altă parte, beta-endorfina stimulează secreția insulinei și deci hiperfagia (20). Efectul este suprimat de naloxon, un antagonist al beta-endorfinei. Rolul endorfinelor în obezitate și probabil în diabet este încă în curs de explorare, dar se întrezăresc aspecte deosebit de interesante. Unul dintre ele este legat de faptul că beta-endorfinele intervin în comportamentul uman din care face parte și comportamentul alimentar. Așa de exemplu — endorfinele cresc plăcerea gustativă, ceea ce are ca efect creșterea ingestiei alimentare.

Sistemul neuroendocrin difuz intervine în producerea hiperfagiei prin scăderea colecistekininei, bombesinei, somatostatinei, care sînt importanți factori ce produc sațietatea. Nu se cunoaște încă variația exactă a acestor peptide în obezitatea umană (25).

d) *Modificarea feed-back-*urilor *pe termen scurt și pe termen lung.* Datorită perturbării *set-point-*ului, funcțiilor și/sau structurilor hipotalamice, a formațiunilor nervoase aferente, eferente a sistemului neuroendocrin, endocrinometabolic și gastrointestinal se modifică energostatul și ponderostatul prin afectarea *feed-back-*urilor pe termen scurt și pe termen lung (22).

Perturbarea *feed-back-*urilor pe termen scurt are drept consecință hiperfagia și alte manifestări ale comportamentului alimentar abuziv legate de ingestia alimentară.

Modificarea *feed-back-*urilor pe termen lung este mai puțin cunoscută. Probabil că ea explică incapacitatea autoreglării reciproce, adică a ingestiei energetice la cheltuielile energetice, cît și adaptarea cheltuielilor de energie la aportul energetic.

În ultimii ani, s-a descris „apetitul reținut“ adică inducerea conștientă a unei ingestii alimentare reduse, ca o consecință a nivelului cultural, profesional și de „instruire sanitară“ a subiectului, la care participă și factorii socio-economici. Prin „apetitul reținut“ se reușește un control de scurtă durată al greutății corporale. La obezi, „apetitul reținut“, este perturbat de *stress-*ul psihic, depresia psihică, emoții și alcool. Aceste circumstanțe întrerup actul conștient al ingestiei alimentare reduse; ca o consecință, apare hiperfagia (8).

e) *Aspecte moleculare ale dezechilibrului energetic în obezitate.* În obezitate are loc o creștere a fluxului substraturilor pe căi care produc ATP. Totodată se modifică funcționalitatea „ciclurilor inutile“ și a „pompei sodice“.

- *Ciclurile inutile* (35). S-a demonstrat că în țesuturile animalelor obeze ciclizarea substraturilor este scăzută. Concomitent este redusă capacitatea catecolaminelor de a le stimula, fenomen remarcat în parte și în cazul insulinei.

- *Pompa sodică* (34). În eritrocitele umane s-a decelat în obezitate o scădere a activității „ATP-azei Na-K“, care reduce termogeneza intracelulară. Se postulează că dacă această anomalie este prezentă și în hipotalamus se produce scăderea fluxului energetic și a termogenezei, adică o veritabilă „răcire“ a hipotalamusului, care induce creșterea foamei. Așa se explică de ce crește ingestia alimentară după scăderea temperaturii, fenomen în care sînt implicate și peptidele sistemului neuroendocrin difuz.

Aceste două anomalii metabolice, reducerea ciclizării substraturilor și a „ATP-azei Na-K“, explică în parte scăderea cheltuielilor energetice „facultative“ *(Luxuskonsumption,* energia disipată) din obezitate. Demonstrația cea mai clară în acest sens este scăderea termogenezei indusă de alimente sau stimulată de catecolamine, în obezitate (21).

Bazați pe aceste fapte unii autori consideră că anomaliile metabolice descrise, ar fi *primum movens* în obezogeneză. Ele se însoțesc de reducerea Ec și implicit de dezechilibrul energetic, care apoi se amplifică în cadrul unui cerc vicios.

ȚESUTUL ADIPOS ÎN OBEZITATE

Țesutul adipos este *format* din adipocite, vase sanguine și nervi. Adipocitele sînt celule mari, formate în cea mai mare parte din citoplasmă, unde se găsesc vacuole de trigliceride. Vasele sanguine au rol de nutriție tisulară, cît și de a transporta „spre" și „de la" acest nivel diferite substanțe. Sistemul nervos simpatic și parasimpatic inervează țesutul adipos, asigurînd, împreună cu hormonii, adaptarea funcțiilor metabolice ale acestui țesut la necesitățile organismului (1).

Țesutul adipos este *distribuit* în întreg corpul cu deosebire în regiunea fesieră, abdominală, crurală, lombară, regiunea superioară a toracelui și perivisceral. Acesta reprezintă varianta „albă" a țesutului adipos. Varianta „brună" este slab reprezentată la omul adult.

Principalele *funcții metabolice* ale țesutului adipos sînt (1; 4):

— Captarea glucozei și acizilor grași proveniți din catabolizarea chilomicronilor, VLDL, restului chilo și VLDL sub acțiunea LPL.

— Formarea trigliceridelor.

— Lipoliza și eliberarea AGL în circulația sistemică.

Sinteza *de novo* a acizilor grași este slab reprezentată. Detalii asupra acestor linii metabolice și a reglării lor sînt redate în capitolele: „Metabolismul lipidic și lipoproteic" și „Hiperlipoproteinemiile".

Masa și celularitatea țesutului adipos au o deosebită importanță pentru starea de sănătate a organismului. Masa țesutului adipos depinde de volumul și numărul adipocitelor. Volumul adipocitelor (în medie $88\ \mu^3$) este determinat de cantitatea de trigliceride depozitată intracelular, aceasta la rîndul ei fiind rezultatul echilibrului sau dezechilibrului energetic. Numărul adipocitelor (în medie $3,3\times10^{10}$) variază cu *vîrsta:* este mic la naștere, crește progresiv pînă în jurul vîrstei de 15 ani, după care ritmul creșterii scade. În condiții normale, se pare că rămîne constant toată viața. Creșterea fiziologică a numărului de adipocite în copilărie și nivelul la care se produce stabilizarea depinde de: a) alimentație (calitativ și cantitativ); b) insulină; c) regimul de activitate fizică; d) nutriția mamei în perioada gravidității; e) factori ereditari (1; 4; 10; 14; 32).

Celularitatea țesutului adipos în obezitate. Studiile de adipocitometrie au stabilit existența a trei forme de obezitate (10; 14, 32):

— hiperplazică; caracterizată prin creșterea numărului de adipocite;

— hipertrofică, în care adipocitele au volumul crescut, dar numărul normal;

— mixtă, ca rezultat al prezenței concomitente a hipertrofiei și hiperplaziei.

Creșterea țesutului adipos este explicată în două moduri:

— Conceptul clasic (Hirsch, Brock) (32) presupune o creștere a numărului celulelor țesutului adipos în așa-numitele „perioade vulnerabile". Cea mai importantă este vîrsta de 0—12 luni și apoi cea de la 11—15 ani

În jurul vîrstei de 20—25 ani, numărul adipocitelor se stabilizează rămînînd apoi fix toată viața.

— Conceptul modern (Björntorp, Sjöstrom) (10; 14) susține posibilitatea ca numărul de adipocite să crească toată viața, fapt ce contrazice existența perioadelor vulnerabile de creștere. Mai mult, s-a demonstrat prin puncții-biopsii de țesut adipos efectuate dinamic la normoponderali ce au devenit obezi, că fiecare creștere ponderală se însoțește de hiperplazie adipocitară ireversibilă, urmată de hipertrofie.

Stimulii care favorizează hiperplazia adipocitară și implicit obezogeneza sînt: a) supranutriția; b) hiperinsulinismul; c) hormonul somatotrop și beta-estradiolul. Acțiunea lor este potențată de factorul genetic. Acești factori sînt operanți în orice perioadă a vieții. Se remarcă o eficiență mai mare în perioada de nou-născut, cînd este posibilă nu numai reducerea hiperplaziei, ci și fixarea unui *set-point* înalt, care la rîndul său perturbă sistemele *feed-back* de control, a ingestei și consumului caloric.

În sprijinul perioadei nelimitate de hiperplazie adipocitară vine noua concepție referitoare la celularitatea țesutului adipos enunțată de Roncari și Van (33). Aceasta presupune existența de-a lungul vieții a unui echilibru între replicarea și diferențierea preadipocitelor* în adipocite pe de o parte — și de diferențierea adipocitelor în preadipocite — pe de altă parte. Acest echilibru este reglat de factorii enunțați anterior. Astfel, alimentația hipercalorică și hiperglucidică favorizează replicarea și diferențierea preadipocitelor în adipocite, care, ulterior, prin persistența dezechilibrului caloric, devin hipertrofice. În condiții de hipocalorism, predomină dediferențierea adipocitelor în preadipocite (1). S-a demonstrat că preadipocitele provenite de la bolnavi cu obezitate masivă au o capacitate de replicare și diferențiere în adipocite mult mai mare decît cele provenite de la normoponderali. Această proprietate se păstrează pînă la cinci subculturi succesive de preadipocite, cînd se presupune că un eventual factor umoral de creștere, prezent la obezi, nu ar mai fi operant. Anomalia descrisă este prima demonstrație a intervenției factorului genetic în determinismul hipercelularității țesutului adipos în obezitate (33).

Hipertrofia se produce prin încărcarea cu trigliceride a citoplasmei adipocitelor care pot fi normale sau crescute.

Patologia biochimică a țesutului adipos în obezitate. La obezi, *compoziția* corpului și în special a țesutului adipos diferă de cea a normoponderalilor. În tabelul X.5 este redat acest fenomen. Se remarcă creșterea masei grase, a apei extracelulare și a masei celulare corporale. Evaluarea energetică a acestor modificări s-a arătat în tabelul X.4.

A. *Lipogeneza în țesutul adipos la obezi* (1; 4). Modificarea metabolică majoră în obezitate este exagerarea reacțiilor de sinteză a trigliceridelor în țesutul adipos. Creșterea lipogenezei se produce prin: a) creșterea disponibilității de AGL și b) creșterea disponibilității de alfa-glicerofosfat.

a) *Creșterea disponibilității de AGL* se realizează prin sporirea activității LPL datorată hiperinsulinismului și creșterea penetrației AGL, ambele fiind direct proporționale cu volumul adipocitar. Intensificarea con-

---

* Preadipocitul este precursorul adipocitului. Se deosebește de acesta prin faptul că, deși are un aparat enzimatic identic, încă nu este încărcat cu trigliceride (37).

Tabelul X.5

Compoziţia corpului normoponderal şi obez (după Bray, 4)

Componenţa	Normoponderal (70 kg)		Obez (100 kg)	
	kg	%	kg	%
Grăsime	13,7	19,6	29,1	29,1
Apă extracelulară	17,2	24,6	21,8	21,8
Masă celulară corporală	30,6	43,7	38,3	38,3
Rest	8,5	12,1	10,8	10,8

comitentă a sintezei *de novo* a acizilor graşi, dar fără a depăşi 10 g/24 ore este practic lipsită de importanţă.

b) *Creşterea disponibilităţii de alfa-glicerofosfat* se produce prin două căi majore: creşterea transportului glucozei în adipocit, direct proporţională cu volumul adipocitar şi exagerarea glicolizei. Activitatea enzimelor care produc alfa-glicerofosfat din glucoză (hexokinaza şi 6-fosfofructokinaza) este intensificată şi activitatea enzimelor care îl catabolizează (glicerolfosfatdehidrogenaza şi glicerofosfatoxidaza) este redusă.

Se apreciază că la un obez a cărui ingestă energetică este de 2 500 Kcal/zi depozitarea energetică a glucozei în ţesutul adipos este de 10 g/zi faţă de 2 g/zi cît este la normoponderali.

B. *Modificările lipolizei în obezitate* (1; 4). a) *Lipoliza bazală şi stimulată,* corelată direct cu hipertrofia adipocitară, este crescută. La stimulii hormonali fiziologici (noradrenalina şi adrenalina) amploarea răspunsului lipolitic adipocitar este crescută, fenomen care de asemenea corelează cu volumul adipocitar. Asupra acestei modificări datele din literatură sînt controversate.

b) *Inhibiţia lipolizei; acţiunea insulinei asupra ţesutului adipos în obezitate.* Acţiunea insulinei asupra ţesutului adipos trebuie privită dinamic. Ţesutul adipos la un organism supraalimentat este expus permanent la o concentraţie mare de glucoză şi insulină. La început, datorită volumului adipocitar normal, sensibilitatea celulei la insulină este crescută. Ca atare, insulina favorizează lipogeneza prin creşterea LPL şi a penetraţiei glucozei în adipocit. În acelaşi timp, insulina inhibă lipaza adipocitară scăzînd lipoliza, avînd ca efect acumularea de triglicerice. Ulterior, datorită hipertrofiei, sensibilitatea celulei la insulină scade şi în consecinţă creşte lipoliza bazală şi stimulată.

C. *Modificările metabolismului colesterolului în ţesutul adipos în obezitate* (1; 4; 31). Conţinutul în colesterol din ţesutul adipos provenit de la obezi este mai mare (1,79 mg/g lipide), comparativ cu normoponderalii (1,46 mg/g lipide). Anomalia este direct proporţională cu volumul adipocitar; 95% din colesterolul ţesutului adipos este neesterificat.

Cauzele creşterii colesterolului adipocitar sînt: a) amplificarea sintezei sale, proces de intensitate redusă comparativ cu cel similar din ficat şi b) exacerbarea penetraţiei LDL în adipocit ca o consecinţă a reducerii concentraţiei HDL care în mod normal inhibă penetrarea.

Creșterea *pool*-ului colesterolului din țesutul adipos obez, contribuie la creșterea *turnover*-ului colesterolului în această boală. Totodată, obezitatea oferă condiții pentru exagerarea colesterolosintezei hepatice datorită ofertei crescute de precursori.

PATOLOGIA BIOCHIMICĂ A OBEZITĂȚII

Tulburările biochimice principale din obezitate sînt localizate în țesutul adipos. Asociat acestora și strîns corelate cu ele, există și alte tulburări. Acestea sînt:

— *hormonale* — disinsulinismul, în special rezistența insulinică, căruia i se adaugă într-un oarecare grad modificările glucagonului, hormonilor suprarenali, tiroidieni, sexuali și somatotropului;

— *metabolice:* scăderea toleranței la glucide, hiperlipoproteinemia, hiperuricemia; într-un grad mai redus se modifică bilanțul azotat, hidroelectrolitic și acidobazic;

— *modificarea sistemului „coagulare-fibrinoliză-trombocite“.*

Aceste modificări apar cu intensitate diferită și în ordine cronologică distinctă (asimetrie și asincronism). Ele sînt totodată factori de risc pentru alte asociații morbide ale obezității: ateroscleroza, artropatiile, litiaza biliară etc.

Insulina și obezitatea. Una din cele mai importante anomalii din obezitate este hiperinsulinismul bazal și reactiv. Principala sa cauză este hipersecreția de hormon, care la rîndul său apare în contextul deosebit de complex al rezistenței insulinice. Aceasta se definește ca o stare caracterizată printr-un răspuns biologic redus la doze normale de hormon (1).

Insulinorezistența este produsă de următorii factori (1):

— *factori „prereceptor“:* secreția de insulină anormală, prezența antagoniștilor circulanți (anticorpi antiinsulinici, anticorpi antireceptor insulinic, creșterea nivelului hormonilor de contrareglare);

— *factori „receptor“:* anomalii ale receptorilor insulinici (scăderea numărului și a afinității);

— *factori „postreceptor“:* anomalii în interiorul celulelor „țintă“.

a) *Rezistența insulinică și hiperinsulinismul în obezitate* (1; 4). Inițial, rezistența insulinică în obezitate este produsă prin *factori postreceptor* localizați în celulele „țintă“ (adipocit, hepatocit, miocit, limfocit, monocit etc.). Anomalia propriu-zisă constă din perturbarea unor linii metabolice, dintre care mai cunoscute sînt reducerea șuntului pentozelor și încorporării glucozei și acizilor grași. Ca o consecință adaptativă, apare hipersecreția de insulină și hiperinsulinismul. Acesta induce reducerea numărului și afinității receptorilor insulinici, deci a *factorilor receptor*. Ei accentuează rezistența insulinică, ceea ce exagerează hipersecreția de insulină și hiperinsulinismul. La aceasta contribuie: hipertonia vagală; alimentația hipercalorică, mai ales bogată în glucide rafinate și suprarafinate; integritatea celulelor beta-insulare care cu timpul devin hipertrofice și hiperplazice; reducerea activității fizice, care prin mecanisme necunoscute scade numărul și afinitatea receptorilor insulinei; hipertrofia adipocitară (adipocitul mărit de volum are un număr redus de receptori). *În obezitate este prezentă starea de insulinorezistență în toate țesuturile insulinosensibile.*

Asocierea obezității cu diabetul zaharat insulinodependent sau scăderea toleranței la glucoză se caracterizează prin prezența constantă a factorilor postreceptori și a reducerii numărului receptorilor insulinici, ceea ce produce o insulinorezistență severă.

b) *Consecințele hiperinsulinismului în obezitate* sînt deosebite. Pe de o parte, el accentuează insulinorezistența prin scăderea numărului receptorilor insulinici; pe de altă parte, induce hiperfagia prin mecanism hipotalamic. Totodată, hiperinsulinismul afectează metabolismul intraadipocitar prin creșterea sintezei trigliceridelor, ceea ce induce hipertrofia adipocitară. În ficat, se constată creșterea sintezei trigliceridelor, depozitarea lor (steatoza hepatică) și încorporarea în lipoproteine, care duce la apariția hiperlipoproteinemiilor (1; 4).

c) *Normo- și hipoinsulinismul în obezitate*. Hiperinsulinismul caracterizează majoritatea obezităților în faza dinamică, de constituire. În faza statică, predomină normo- sau hipoinsulinismul, care sînt de fapt etape în evoluția bolii. Hipoinsulinismul echivalează cu instalarea diabetului zaharat. Apariția sa este facilitată de prezența concomitentă a factorilor diabetogeni genetici sau cîștigați (virali, imunologici, neuropsihici etc.) (1; 27; 28).

Alte modificări hormonale întîlnite sînt: scăderea concentrației bazale și stimulate a somatotropului, creșterea bazală și stimulată a ACTH, hiperglucagonemia și răspuns tisular redus la acțiunea sa, probabil datorită hiperinsulinismului. Activitatea hormonilor tiroidieni pare că este redusă, ceea ce ar explica scăderea glicerofosfatoxidazei adipocitare. Tratamentul cu hormonii tiroidieni restabilește nivelul normal al enzimei. Se pare că dieta hipercalorică reduce conversia T_4 în T_3 (1; 21).

La femeile obeze, există o hipersecreție de hormon foliculinostimulant în prima parte a ciclului și o scădere a progesteronului în a doua parte a ciclului (4).

În funcție de secreția prolactinei, se diferențiază un tip de obezitate cu debut în perioada adultă, cu hiperprolactinemie și un tip de obezitate infantilă, cu secreție normală de prolactină (1).

Semnificația acestor modificări este redusă comparativ cu importanța acordată insulinei. Recent se află în studiu scăderea concentrației unor hormoni (polipeptidul pancreatic, colecistokinina și tireotropul) sau candidați la hormoni aparținînd sistemului neuroendocrin difuz, care induc sațietatea. Scăderea lor privează organismul obezului de stimulii ce opresc hiperfagia (11; 26; 30).

Scăderea toleranței la glucide în obezitate. Scăderea toleranței la glucide și diabetul zaharat manifest se constituie în următoarele stadii (Vague) (27; 28):

— Stadiul I, în care obezitatea se însoțește de o toleranță normală la glucide, dar cu frecvente hipoglicemii reactive datorite hiperinsulinismului bazal și reactiv.

— Stadiul II, în care, deși persistă hiperinsulinismul, scade toleranța la glucoză (scăderea toleranței la glucoză în noua nomenclatură corespunde diabetului zaharat chimic).

— Stadiul III, în care dispare hiperinsulinismul și se instalează diabetul zaharat manifest insulinoindependent.

— Stadiul IV, în care, datorită reducerii insulinemiei, diabetul zaharat devine insulinodependent.

— Stadiul V, în care obezul scade mult în greutate datorită accentuării hipoinsulinismului.

Traversarea acestor cinci stadii este influențată de: factorul genetic, alimentație, infecțiile virale și factorul imunologic, sarcina, *stress* psihic repetat (1).

Lipidele și lipoproteinele plasmatice în obezitate. În cap. „Hiperlipidemii, hiperlipoproteinemii“ au fost detaliate aspectele legate de perturbarea metabolismului lipidelor și lipoproteinelor plasmatice, a căror consecință este apariția unor forme de hiperlipoproteinemii asociate obezității. Cea mai frecventă este hipertrigliceridemia endogenă, grupată frecvent împreună cu diabetul zaharat insulinodependent obez.

Recent, s-a descris în obezitatea însoțită de hipertrigliceridemii scăderea concentrației HDL produsă prin scăderea activității LPL în cadrul rezistenței la insulină (1).

Hiperuricemia din obezitate, corelată cu gradul obezității, grosimea pliului cutanat și tipul android al bolii, este produsă prin (1): aport caloric și purinic crescut, aport crescut de alcool, sedentarism, foctorii genetici, creșterea sau scăderea bruscă în greutate, prezența concomitentă a asociațiilor: hiperlipoproteinemiile, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat.

Alte modificări metabolice descrise în obezitate sînt retenția hidrosodată produsă prin hiperaldosteronism, cît și prin hiperinsulinismul care induce reducerea natriuriei (29) și acidoza respiratorie datorită hipoventilației pulmonare, în obezitățile severe (1).

Sistemul „coagulare-fibrinoliză-trombocite“ în obezitate. În obezitatea simplă, testele de coagulare sînt normale. Se notează însă reducerea activității fibrinolitice, fenomen corelat cu gradul obezității și creșterea fibrinogenemiei. Totodată, se constată creșterea adezivității și agregabilității plachetare, anomalie explicată prin acțiunea acizilor grași saturați asupra membranelor trombocitare. O semnificație aparte are acidul arahidonic, precursor al tromboxanului A_2, care este un important agent agregant și vasoconstrictor. Ca antiagreganți acționează acizii grași nesaturați și acidul eicosapentoic din alimentație (1).

TABLOUL CLINIC

MOTIVAȚIA CONSULTULUI MEDICAL

În eventualitatea în care obezul se prezintă singur la medic, el o face din diferite motive:

— obezitatea este asociată cu o altă boală (diabet zaharat, hiperlipoproteinemie, gută, ateroscleroză etc.) și de fapt aceasta îl determină să consulte medicul;

— cîștigul ponderal i-a modificat condiția estetică;

— bolnavul cunoaște efectul nefast al obezității și se prezintă la medic deși nu are nici o acuză;

— bolnavul este depistat activ ca obez și se prezintă la medic în cadrul dispensarizării, cu sau fără acuze.

Practica medicală curentă confirmă frecvența crescută a primelor două eventualități și din păcate raritatea ultimelor două, în special dacă obezul nu are acuze subiective.

EXAMENUL CLINIC ȘI PARACLINIC AL BOLNAVULUI OBEZ

Examenul clinic al bolnavului obez se desfășoară după regulile clasice, păstrînd particularitățile respective, impuse de factorul metabolic și nutritiv al bolii.

A. **Antecedentele eredocolaterale.** Ancheta generică trebuie să cuprindă rudele de gradul I; referințele vor fi legate nu numai de obezitate, ci și de alte boli (în special diabet zaharat, hiperlipoproteinemii, gută, hipertensiune arterială). *Screening*-ul familial este obligatoriu în cazul fiecărei obezități nou depistate.

B. **Antecedentele personale.** a) *Fiziologice*. Investigarea anamnestică a datelor legate de pubertate, apariția și dezvoltarea ciclului menstrual, viața sexuală, instalarea menopauzei și a andropauzei sînt obligatorii. Deosebit de importante sînt relațiile furnizate de obeză cu privire la nașteri: număr, greutatea nou-născutului (atenție la macrozomi). Semnificative sînt și informațiile legate de perioada de lactație (cantitate, durată). Este obligatoriu să ne informăm despre cîștigul ponderal al femeii în timpul sarcinei și imediat după naștere, pe toată perioada lactației.

b. *Patologice*. Investigarea antecedentelor patologice se va referi la:

— toate bolile cu referire specială la cele endocrine, psihice sau ale sistemului nervos central. Se va nota exact apariția și evoluția lor, precum și tratamentele efectuate;

— patologia legată de sarcină: avort, disgravidie, naștere cu complicații;

— utilizarea unor medicamente; se va insista asupra psihotropelor, corticoizilor, rezerpinei; hormonilor sexuali sau tiroidieni, eventual blocantelor funcției tiroidiene;

— intervenții chirurgicale: se va analiza curba ponderală după actul chirurgical;

— traumatisme psihice sau fizice.

C. **Condițiile de viață și munca.** Analiza condițiilor de viață și de muncă va cuprinde:

a) *Date legate de ruta profesională:* — profesiile exercitate de obez;

— estimarea cheltuielilor energetice în cadrul profesiei;

— ritmul schimbării profesiilor și dacă adaptarea la o nouă profesie a fost ușoră sau, din contră, a creat o situație dificilă pentru bolnav;

— posibilitatea ca profesia să constituie un factor de risc obezogen prin favorizarea consumului alimentar crescut (cofetari, brutari, ospătari, bucătari, lucrători în alimentație etc.).

b) *Investigarea regimului de activitate fizică* este de importanță deosebită pentru calcularea cheltuielilor energetice și stabilirea condiției terapeutice.

Analiza regimului cinematozic se va referi la:

- activitatea fizică în cadrul exercitării profesiunii;
- activitatea fizică practicată în familie: spălat, călcat, alte îndeletniciri;
- modul de a petrece timpul liber: sedentar sau activ;
- practicarea unor sporturi de performanță și modul în care s-a produs abandonarea lor; se va urmări curba ponderală în această circumstanță;
- practicarea unor activități sportive: turism, jocuri sportive etc.;
- investigarea unor perioade de sedentarism „forțat“: imobilizare la pat în caz de fracturi sau alte boli, lipsa sau „criza de timp“ a oamenilor ocupați în cadrul profesiunii etc.

c. *Tipul comportamental și factorii psihologici.* Analiza tipului comportamental se referă la:

- conduita și atitudinea bolnavului în familie și societate;
- ambianța sau „confortul“ psihic de la locul de muncă;
- investigarea situațiilor generatoare de *stress* din familie, societate, profesie; comportarea subiectului în timpul conducerii automobilului, care este o situație generatoare de microstress-uri. În acest sens, observația ne arată că mulți conducători auto amatori simt nevoia de a consuma alimente la scurtă vreme după ce s-au instalat la volan.

De cele mai multe ori, obținerea acestor informații este dificilă, anevoioasă sau chiar incorectă datorită necooperării bolnavului sau lipsei de tact a medicului.

D. **Investigarea comportamentului alimentar** se realizează prin următoarele metode:

- ancheta alimentară;
- investigarea anamnestică a datelor legate de actul alimentar;
- analiza regimurilor restrictive anterioare și comportarea bolnavului față de ele;
- analiza motivației patoalimentației excedentare de către bolnav;
- investigarea modului de alimentație al mamei, nou-născutului și copilului.

a) *Ancheta alimentară* (1) are următoarele obiective: determinarea ingestiei calorice (media zilnică); determinarea compoziției hranei în factori nutritivi; investigarea modalităților de prelucrare a alimentelor și stabilirea aspectelor economice ale alimentației raportat la individ sau familie.

Metodele de realizare a anchetei alimentare includ: studiul pe grupe sociale omogene sau instituții; ancheta familială și ancheta individuală.

Fiecare metodă are avantaje și dezavantaje.

În practica medicală curentă, se utilizează ancheta individuală, care studiază consumul individual de alimente prin diverse modalități:

— *Metoda prin cîntărire* apreciază exact cantitatea de alimente intrată în componența meniului*, cantitatea din fiecare fel de mîncare obținut, cantitatea fiecărei porții real consumate etc.; toate acestea se notează pe o fișă care va fi ulterior prelucrată și calculată.

---

* Alimentele se cîntăresc gata de gătit, după ce au trecut prin etapa de prelucrare preliminară.

— *Metoda carnetelor speciale de menaj* se folosește în special cînd gospodina dispune de timpul necesar să noteze zilnic alimentele consumate pe zi de către membrii familiei sale.

— *Metoda chestionarului scris sau verbal* este și ea destul de laborioasă, necesitînd 40—60′ pentru efectuare. Trebuie să se desfășoare după procedeuri și întrebări standard combinate cu întrebări „cheie" prin care se verifică veridicitatea răspunsurilor.

Rezultatele anchetelor alimentare la obezi sînt extrem de variate, fapt explicabil prin lipsa unei metode standard, cît și a unui eșantion unitar de obezi.

Majoritatea datelor din literatură demonstrează creșterea ingestiei calorice la obezi.

Dacă ancheta alimentară este verbală, putem asista la situații contradictorii determinate de subiectivismul obezului și de condiția sa intelectuală. Astfel, bolnavul afirmă că „a mîncat normal", deși ingesta a fost evident hipercalorică. Nivelul său redus de cultură medicală nu i-a permis să interpreteze corect caloriile ingerate. Alteori, bolnavul este necooperant furnizînd răspunsuri false.

b) *Actul alimentar și comportamentul alimentar.* Prin dialogul cu obezul, medicul trebuie să elucideze părțile componente descriptive ale actului alimentar, așa cum a fost descris. La un obez, în cadrul unui comportament alimentar abuziv se vor depista următoarele:

— *Modificarea prizei alimentare.* În perioada de constituire a obezității se constată:

- prize alimentare hipercalorice;
- numărul prizelor alimentare este mai redus, de regulă două mese copioase pe zi. Nu există unanimitate de păreri asupra existenței acestui fenomen deoarece sînt mulți obezi la care numărul prizelor alimentare este de 3—5/zi;
- în felul acesta timpul dintre prize crește;
- timpul folosit pentru fiecare priză alimentară este mai mare decît la normoponderali, deși obezul este tahifagic, masticînd cu repeziciune și „comandîndu-și" o deglutiție precipitată. Este aspectul tipic bine cunoscut al oamenilor care „mănîncă cu poftă" și tot ce mănîncă „le cade bine".

— *Activități corelate cu priza alimentară.* De regulă, obezul este atît de preocupat de priza alimentară încît este dezinteresat de orice altă activitate care o precedă (plimbat, citit etc.) sau care se desfășoară concomitent. Aproximativ la o oră de la încetarea unei prize, obezul este în așteptarea prizei următoare. Așteptarea se transformă adeseori într-o stare de tensiune, irascibilitate, lipsa puterii de concentrație, care se accentuează treptat pînă în momentul „așezării" la masă. Fenomenele se atenuează și dispar pe măsură ce bolnavul ingerează alimentele.

— *Influența stimulilor externi.* S-a demonstrat că foamea și sațietatea sînt afectate la obez în așa fel încît în anumite situații, stări sau stimulări externe foamea este exagerată, iar mecanismul sațietății este întîrziat și ineficient.

Totodată se constată la obez o preocupare crescută pentru asigurarea disponibilității și accesibilității crescute la alimente. Îi place să „facă aprovizionarea", să „aibă rezerve", iar acasă este în permanență „cu un ochi" în frigider sau în cămară.

Modificarea orarului mesei, a locului unde de regulă se desfășoară priza alimentară sau prezența altor persoane decît cele obișnuite nu îl afectează pe obez. Din contră, sînt situații în care modificarea anturajului îi facilitează acestuia creșterea ingestiei alimentare; de exemplu, un obez hiperfagic „supravegheat" de familie pentru a-și limita consumul va „scăpa" de sub control în cazul în care la masă sînt persoane străine, în fața cărora nu se jenează să ingereze după intensitatea foamei și a apetitului său.

Caracteristicile organoleptice pozitive, apetisante, ale alimentelor îl stimulează pe obez mai mult decît pe normoponderal. Dacă acestea nu sînt înzestrate cu aceste calități (lipsa aspectului, mirosului sau gustului plăcut), obezul le va consuma ca și cum nu ar observa diferența. Rareori se constată la obezul hiperfagic repulsie pentru anumite alimente.

În cazul obezităților normo-hiperfagice, nu se întîlnește nici o modificare din cele descrise anterior. De regulă este vorba de obezități „statice" la care s-au încercat repetat regimuri restrictive cu eficiență redusă, urmate de reascensiunea curbei ponderale (obezitatea iatrogenă).

c) *Investigarea eventualelor regimuri restrictive anterioare* se referă la:

— tipul caloric al regimului (număr calorii/zi);
— tipul nutritiv-proteic al regimului;
— durata regimului;
— respectarea regimului și pe ce durată;
— variația curbei ponderale în această perioadă;
— factori care au decis suspendarea regimului restrictiv;
— tipul caloric și nutritiv al alimentației după abandonarea regimului restrictiv;
— variația curbei ponderale după abandonarea regimului restrictiv și a celor următoare;
— atitudinea bolnavului față de acest regim;
— toleranța bolnavului la ingesta alimentară hipocalorică;

Demonstrarea documentată și fidelă (din partea bolnavului) a unor astfel de perioade este importantă în special pentru stabilirea conduitei terapeutice actuale.

d) *Analiza motivației comportamentului alimentar de către bolnav* este poate partea cea mai delicată a anamnezei, soldată de regulă cu rezultate modeste. Se pot întîlni următoarele situații:

— obezul recunoaște comportamentul alimentar abuziv, dar nu-l poate explica în nici un fel;

— bolnavul recunoaște comportamentul vicios față de ingesta alimentară, motivîndu-l prin plăcerea deosebită de a mînca; medicul va căuta în aceste cazuri ce „maschează" bolnavul sau cu alte cuvinte de ce se refulează „în mîncare". Analiza factorilor psihologici este acum deosebit de utilă:

— în alte cazuri, ingesta alimentară crescută este motivată prin simpla disponibilitate și accesibilitate crescută la alimente. De regulă, în aceste cazuri intervine și plăcerea de a mînca;

— alteori, bolnavul afirmă că el nu recunoaște nici un pericol în existența obezității și a comportamentului alimentar abuziv. Acești bolnavi nu consultă medicul decît în cazuri rare (apariția complicațiilor). Aici se întîlnesc și cele mai frecvente eșecuri terapeutice;

— situații de-a dreptul dramatice se întîlnesc la bolnavii sau bolnavele la care hiperfagia și obezitatea apar legate de circumstanțe patologice bine definite. Obezitățile secundare, în special cele hipotalamice sau *post-partum*, *post-abortum*, de menopauză, oferă exemplele cele mai elocvente în acest sens. Aici obezii recunosc vicierea comportamentală și luptă împotriva ei, de cele mai multe ori cu eforturi tantalice;

— nu rareori se întîlnesc obezi care nu recunosc existența decît în trecut a unui comportament alimentar abuziv. Afirmația poate fi reală și în acest caz sîntem în fața unei obezități constituite, „statice". În alte cazuri, bolnavul disimulează hiperfagia, mănîncă „fraudulos" și nu cooperează faptic la măsurile terapeutice. Această ultimă eventualitate trebuie bine verificată și, oricum, în fața unui eșec terapeutic nu trebuie să atribuim obezului „vina" pentru aceasta cînd, în realitate, medicul este „responsabilul" staționării ponderale datorită unei anamneze alimentare deficitare;

— la toți obezii trebuie analizat gradul educației sanitare, în ce măsură sînt conștienți de pericolul, agresivitatea și consecințele obezității. Legat de aceasta, se conturează și premisele cooperării lor la actul terapeutic.

E. **Istoricul bolii.** O parte din obezi corelează exact apariția hiperfagiei cu unul din factorii etiologici sau de risc obezogen descriși. Cele mai cunoscute și frecvente „momente" obezogene sînt: căsătoria, modificarea modului de viață prin începerea profesiunii, abandonarea sportului sau reducerea regimului de activitate fizică, tratamentul cu anticoncepționale, sarcina sau avorturile, menopauza, intervențiile chirurgicale.

În alte cazuri, bolnavul nu poate preciza nici măcar cu aproximație de cînd a început să devină hiperfagic și să cîștige ponderal. De multe ori este vorba de adulți din decadele 4—5 de viață, care au devenit sedentari și au o ingestă calorică moderat crescută, suficientă însă pentru a asigura o creștere ponderală cu 100 g/lună, ceea ce înseamnă 1,2 kg pe an și 24 kg în 20 ani. Nici cel mai experimentat investigator nu ar fi capabil să depisteze prin ancheta alimentară viciul ingestei calorice. Acestea sînt cele mai enigmatice aspecte ale obezogenezei.

O dată instalată hiperfagia, alături de patoalimentația excedentară în cadrul unui comportament alimentar abuziv și probabil în prezența altor factori de risc obezogen cum este sedentarismul, creșterea ponderală se poate instala rapid cu un ritm de 2—3 kg lunar. Viitorul obez devine treptat supraponderal și are un comportament alimentar ca cel descris mai înainte. Aceasta este faza dinamică a obezității (perioada de constituire).

La un nivel ponderal greu previzibil, hiperfagia diminuează, ritmul creșterii ponderale scade și el, obezul constatînd la un moment dat că nu „mănîncă" mai mult ca un normoponderal. Aceasta este faza statică a obezității (obezitatea constituită). Acum sau poate mai tîrziu, după o perioadă de cîțiva ani, condiționat de multipli factori, apar acuze date de complicațiile sau asociațiile morbide ale obezității.

F. **Examenul fizic** al unui obez se desfășoară după regulile clasice, cu unele particularități:

— respectarea cîntăririi corecte și în condiții standard, ceea ce este valabil și pentru măsurarea înălțimii;

— evaluarea somatotipului;

— determinarea grosimii pliului cutanat;

— analiza distribuției țesutului adipos (obezitate androidă, ginoidă, mixtă).

G. **Explorări paraclinice și consultul interdisciplinar.** Complexitatea coafectării metabolice și organice în obezitate obligă la o investigare paraclinică și consult în multe direcții. În acest sens, recomandăm ca, în măsura în care este posibil, la fiecare obez să se efectueze explorările cît mai complete.

H. **Calcularea bilanțului energetic** se face pe baza cuantificării elementelor ecuației (1; 4):

$$Ei \pm \Delta Ep = Ec$$

Practicianul este mai frecvent confruntat cu două situații (2):

a) De-a lungul ultimei luni, obezul nu are variații ponderale mai mari de 2—3 kg. În acest caz, $\Delta Ep = 0$ și urmează să se aprecieze Ei și Ec.

Ei va fi calculată din datele anchetei alimentare. Se va stabili raportul dintre necesarul caloric și aportul caloric real.

Ec se va calcula din cheltuielile energetice bazale (datele metabolismului bazal etc.) și cheltuielile energetice în cadrul diferitelor activități intelectuale sau fizice.

b) Dacă variația ponderală a obezului în ultima lună depășește 3 kg, este necesar să asigurăm întîi o constantă ponderală de minimum 7 zile, dar preferabil de 30 zile, după care se va calcula bilanțul energetic conform punctului „a".

Tabelul X.6

Particularitățile investigației bolnavului obez

Anamneza

antecedente familiale pe linie de: obezitate, diabet zaharat, hiperlipidemii, gută, hiperglicemie, hipertensiune arterială, cardiopatii, obiceiuri culinare viciate.

antecedente personale

- traumatisme craniene
- boli infecțioase: meningoencefalite de diferite etiologii
- tratamente cu: cortizon, psihotrope, rezerpină
- intervenții chirurgicale pe tiroidă, organele genitale, hipofiză sau abdomen
- date referitoare la: ciclul menstrual, sarcini, avorturi, climax.

modul de viață și profesia bolnavului

- regimul de mișcare
- existența condițiilor de *stress* (familiale, profesionale)
- comportamentul alimentar
- date referitoare la fumat.

istoricul obezității: modul de debut, circumstanțe, evoluție, comportamentul alimentar în această perioadă, tratamente efectuate.

Examenul obiectiv

- precizează tipul obezității (ginoidă, androidă, mixtă)
- evidențiază semnele unei eventuale endocrinopatii
- relevă complicațiile și asociațiile morbide.

Explorările paraclinice

- nu comportă nici o particularitate.

Tabelul X.6 (continuare)

Calcularea bilanțului energetic

Se va cuantifica ecuația: $Ei \pm \Delta Ep = Ec$, astfel:

Ei (energia ingerată) va fi calculată din datele anchetei alimentare; se va stabili raportul dintre necesarul caloric (tabelul X.3) și aportul caloric real.

Ec (energie cheltuită) se va calcula din cheltuielile energetice bazale, la care se adaugă cheltuielile energetice bazale, la care se adaugă cheltuielile energetice în cadrul diferitelor activități intelectuale sau fizice (tabelul X.3).

ΔEp (masa energetică corporală) se consideră $= 0$ dacă obezul nu a avut în ultima lună variații ponderale ±3 kg. Dacă acestea sînt mai mari, calculul se va efectua numai după obținerea unei stabilități ponderale; în caz contrar nu are nici o valoare.

FORME CLINICE PATOGENETICE DE OBEZITATE

În tabelul X.7 sînt redate particularitățile formelor clinice patogenetice de obezitate, conform sistematizării propuse în tabelul X.2.

Obezitatea primară se încadrează în modelele descrise, completate cu cele furnizate de descripția anatomică, histologică și evolutivă.

Tabelul X.7

Forme clinice de obezitate

Obezitatea primară, în care se exclud formele secundare și particulare. Tipul *familial* se etichetează în cazul în care la rudeniile de gradul I ale probandului se demonstrează existența obezității, spre deosebire de tipul *non-familial*, unde nu este prezentă obezitatea în familie.

Obezitatea secundară însoțește bolile redate în tabel și dispare (sau se atenuează) după vindecarea (sau ameliorarea) lor.

Obezitatea androidă

- Acumulare predominantă de țesut adipos în jumătatea superioară a corpului
- Masă musculară dezvoltată
- Hiperfagie, hiperinsulinism, rezistență insulinică
- Asociație frecventă cu: diabetul zaharat, hiperlipoproteinemiile, hiperuricemia, ateroscleroza și hipertensiunea arterială.

Obezitatea ginoidă

- Acumulare predominantă de țesut adipos în jumătatea inferioară a corpului
- Musculatura nu este bine dezvoltată
- Normo- sau hipofagie
- Asociată frecvent cu boala varicoasă și gonartroza.

Obezitatea mixtă

Asociația caracterelor obezității androide cu cele ale obezității ginoide.

Obezitatea hiperfagică

- Sinonime: faza de constituire a obezității sau obezitatea de reglare, faza dinamică a obezității
- Creșterea progresivă în greutate
- Hiperfagie; comportament alimentar abuziv
- Hiperinsulinism și rezistență insulinică
- Uneori se evidențiază circumstanțele etiologice

Obezitatea normo-hipofagică

- Sinonime: faza statică a obezității, obezitatea constituită, obezitatea metabolică
- Obezitatea cu ingestie calorică normală sau chiar scăzută în cadrul unui comportament alimentar normal. Anamnestic se evidențiază: a) hiperfagia

Tabelul X.7 (continuare)

în perioada de constituire a obezității; b) repetate „regimuri de slăbire“ urmate de creșteri ponderale accentuate care au agravat obezitatea („obezitate iatrogenă“); c) circumstanțe etiologice.

Obezitatea hiperplazică

- Caracteristica principală: hipercelularitatea adipoasă
- Debut precoce în perioada de nou-născut sau cel mai tîrziu pînă la 18—20 ani
- „Rezistența“ la regimul hipocaloric
- Se însoțește rar de diabet zaharat, HLP, hiperuricemie, hiperinsulinism și rezistență insulinică.

Obezitatea hipertrofică

- Caracteristica principală: hipertrofia adipocitelor
- Debut în perioada adultă
- Frecvent asociată cu: diabetul zaharat, HLP, hiperuricemia, hiperinsulinismul, rezistența insulinică, ateroscleroza și hipertensiunea arterială
- Este mai puțin „rezistentă“ la regimul hipocaloric.

Obezitatea mixtă

- Cuprinde asocierea în diferite grade a caracteristicilor obezității hipertrofice și hiperplazice. Debutul este la adultul tînăr.

Formele particulare de obezitate se caracterizează prin:

I. *Sindromul LMBB:* degenerescență retiniană+retardare mentală+hipogenitalism+cardiopatie congenitală+strabism+nefropatie+polidactilie.

II. *Sindromul Alström:* tulburări grave de vedere (orbire+deficit motor+diabet zaharat).

III. *Sindromul MSM:* virilism pilar+hiperostoză frontală internă+obezitate, ce apar la femei o dată cu instalarea climaxului.

IV. *Sindromul PLW:* hipotonie musculară+retardare și deficit mental, nanism, hipogenitalism. Obezitatea debutează în primii trei ani de viață și devine rapid monstruoasă datorită unei bulimii extreme.

V. *Boala stocajului de trigliceride:* acumularea excesivă de țesut adipos pe fața dorsală a mîinii.

VI. *Paralipodistrofiile*

1. *Obezitatea hiperandroidă:* depunere foarte accentuată a țesutului adipos în jumătatea superioară a corpului.
2. *Obezitatea hiperginoidă:* acumulare masivă de țesut adipos în jumătatea inferioară a corpului sub forma sindromului Barraquer—Simons sau a steatofigiei.

VII. *Lipomatozele*

1. *Nedureroase:* a) profunde (aproape în toate organele și aparatele); b) subcutanate: asimetrice (unice sau multiple) și simetrice. Lipomatoza simetrică este de două tipuri:
   - la membrele inferioare (sindromul Roth—Paillard);
   - în jumătatea superioară a corpului (sindromul Launois—Bensaud) unde lipoamele sînt dispuse în regiunea cervicală sub forma „gulerului Madelung“.
2. *Dureroase:* Boala Dercum, care se caracterizează prin apariția episodică în diferite regiuni subcutanate ale corpului de lipoame algice. Durerea nu este influențată decît în mică măsură de medicația antalgică. Uneori, este necesară excizia lor.

VIII. *Obezitatea abdominală*

- Este recunoscută recent ca entitate aparte de către autorii suedezi (38) și se caracterizează prin depunerea de țesut adipos în regiunea abdominală
- Cuantificarea acestui tip se face prin calcularea raportului:

$$\frac{\text{Circumferința abdominală la nivelul ombilicului}}{\text{Circumferința abdominală la nivelul crestei iliace}}$$

Valori ale raportului peste 0,95 atestă obezitatea abdominală

- Acest tip de obezitate are o mare importanță, deoarece este un factor de risc pentru cardiopatia ischemică, independent de greutatea corporală și indicele masei corporale.

Obezitatea secundară se etichetează în circumstanțe în care plusul ponderal apare net corelat cu instalarea bolii de bază, iar tratamentul acesteia produce scăderea ponderală.

Pînă nu demult, în acest grup se includeau numeroase forme de obezitate care azi nu mai sînt recunoscute. Așa de exemplu este hipotiroidismul în care de fapt masa țesutului adipos nu este crescută, iar creșterea ponderală se datorează retenției hidrosaline particulare. În hipogonadismul masculin, considerat ca obezitate secundară, este vorba de reducerea masei musculare și numai de o aparentă creștere a țesutului adipos. Tot secundară era considerată așa-numita „obezitate de climax", ori climaxul nu este o boală, ci o stare fiziologică care constituie un important moment obezogen.

DIAGNOSTICUL OBEZITĂȚII

Diagnosticul obezității impune parcurgerea următoarelor etape generale:

A. Evaluarea greutății corporale și a masei totale a țesutului adipos.

↓

B. Diagnosticul formelor clinice patogenetice de obezitate.

↓

C. Diagnosticul complicațiilor și al asociațiilor morbide.

↓

D. Diagnosticul final.

A. **Evaluarea greutății corporale și a masei totale a țesutului adipos (M.T.T.A.)** este etapa „princeps" în evaluarea diagnostică a bolnavului obez.

În acest scop se efectuează cîntărirea și măsurarea înălțimii bolnavului în condiții standard, raportarea datelor la „standardul obezității" și calcularea indicelui masei corporale (GA/I^2).

În eventualitatea în care sînt disponibile calipere se va determina și grosimea pliului cutanat.

În servicii specializate, se mai practică următoarele evaluări:

— determinări densimetrice prin formule (1)

— calculul MTTA prin formule (1)

— calculul MTTA prin formulele Wakat (1)

— determinarea apei corporale totale și a bilanțului potasic

— calcularea MTTA prin introducerea datelor furnizate în formule (1)

— cuantificarea directă a MTTA cu ajutorul ciclopropanului sau kriptonului[85]

— folosirea ultrasunetelor pentru cuantificarea grăsimii corporale.

B. **Diagnosticul formelor clinice patogenetice de obezitate** se realizează prin parcurgerea următoarelor etape generale:

a) diagnosticul sau excluderea formelor particulare de obezitate

↓

b) diagnosticul sau eliminarea formelor secundare de obezitate

↓

c) diagnosticul formelor primare de obezitate.

a) Anamneza și în special datele examenului obiectiv permit *diagnosticul sau excluderea formelor particulare de obezitate*. Se vor respecta următoarele succesiuni logice de raționamente:

— examen clinic complet
↓
— diagnosticul lipomatozelor și al obezității monstruoase
↓
— diagnosticul paralipodistrofiilor
↓
— completarea și interpretarea investigațiilor paraclinice
— diagnosticul sindroamelor LMBB, Alström, MSM, Prader-Willi, al bolii stocajului de trigliceride
— tipurile de obezitate descrise sub forma distrofiei lipofile etc. nu mai sînt cuprinse azi în diagnosticul final al bolii.

b) Pentru *diagnosticul sau eliminarea formelor secundare de obezitate* sînt utile:

— *Datele anamnestice:* debutul obezității (după traumatisme, după intervenții chirurgicale etc.); crizele de hipoglicemie în condiții bazale sugerează existența insulinomului; bolile infecțioase sau alte manifestări sugerează originea tumorală sau inflamatorie a obezității hipotalamice; amenoreea sau hipomenorea obligă la investigații în direcția unui ovar polichistic.

— *Examenul obiectiv* permite suspiciunea de sindrom suprarenometabolic.

— *Explorările paraclinice* sînt necesare pentru eliminarea diagnosticului sindromului suprarenometabolic, tumorilor, anevrismelor sau al altor afecțiuni hipotalamice.

— *Consultul interdisciplinar* este indispensabil cînd se suspectează o obezitate endocrină, mai ales hipotalamică, în care examenul neurologic și neurochirurgical este decisiv.

c) Prin excluderea formelor secundare și particulare de obezitate, se ajunge la diagnosticul preliminar de *obezitate primară*. Acesta va trebui completat cu datele etiopatogenetice, descriptive anatomice, descriptive clinice și histologice (1).

Elementele de mare importanță în diagnostic sînt următoarele: — demonstrarea comportamentului alimentar abuziv și a cauzelor sale
— obezitate hiper-normo-hipofagică motivarea comportamentului alimentar abuziv de către obez
— încadrarea în grupul I.1.2.a, c din tabelul X.2.
— demonstrarea hipocinematozei; încadrarea în grupul I.1.2.b, c din tabelul X.2.

- Calculul bilanțului energetic
- Efectuarea anchetei genetice
- Defalcarea obezității primare familiale și non-familiale
- Examenul obiectiv
- Obezitate androidă, ginoidă, mixtă
- Biopsia țesutului adipos și stabilirea tipului histologic: hipertrofic, hiperplazic, mixt.

C. **Diagnosticul complicațiilor și al asociațiilor morbide.** În tabelul X.6, este redată extinderea explorărilor necesare pentru diagnosticarea complicațiilor și a asociațiilor morbide la un bolnav obez. Precizarea acestor complicații și asociații este necesară cel puțin din două motive:

— stabilirea unei conduite terapeutice corecte și complexe prin care să se corecteze nu numai plusul ponderal, ci și consecințele sale;

— adoptarea unei decizii privind modul în care bolnavul va fi explorat și tratat, în clinică sau în ambulator; motivația acestei diferențieri este dată de faptul că, de exemplu, un obez cu insuficiență cardiacă va fi internat, în timp ce un alt obez cu varice poate fi explorat și tratat ambulator.

Un program rațional de explorare este următorul:

— *În prima zi:* elucidarea tabloului cardiovascular (TA, ECG, oftalmoscopie, ex. radiologic pulmonar și cardiac, oscilometrie); pregătirea pentru explorările metabolice; efectuarea unor explorări biologice curente (V.S.H., hemoleucogramă, urină etc.).

— *În ziua a doua:* explorarea spectrului lipidic și hipoproteinic, a uricemiei și glicemiei bazale; investigarea funcției respiratorii; explorări radiologice vizînd aparatul osteoarticular și șaua turcească.

— *În ziua a treia:* explorări hormonale; examenul neuropsihic și ginecologic.

— *În ziua a patra:* explorarea toleranței la glucide.

— *În zilele a cincea, a șasea:* explorarea veziculei biliare; consulturi interclinice (dermatologie, endocrinologie, neurologie).

— *În continuare:* se efectuează ancheta genetică și alte explorări hormonale.

Această succesiune este doar orientativă, bazîndu-se pe experiența noastră, dar sînt posibile și alte variante; oricum, un obez necesită pentru o evaluare diagnostică completă circa 5—7 zile. Numai după enunțarea diagnosticului final se va începe terapia. Instituirea tratamentului dietetic restrictiv în timpul explorărilor modifică valoarea parametrilor.

Diagnosticul final trebuie să cuprindă elementele etiopatogenetice și descriptive, cît și prezența complicațiilor sau asociațiilor morbide.

Exemple:

— obezitatea familială androidă, faza hiperfagică;

— obezitatea primară non-familială mixtă cu predominanța sedentarismului: gonartroză bilaterală. Faptul că nu am amintit ingesta alimentară înseamnă că a fost normală;

— bloală Cushing — obezitate secundară;

— obezitate hipotalamică postmeningită tuberculoasă etc.

BIBLIOGRAFIE — Obezitatea. Etiopatogeneză. Patologie biochimică. Tabloul clinic. Diagnostic

1. **Mincu I., Hâncu N.** — Lipidologie clinică, vol. II, Ed. Medicală, București, 1983.
2. **Mincu I., Hâncu N.** — Bolile metabolice în practica medicală, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
3. **Mincu I., Hâncu N.** — Boli cronice degenerative. Diabetul zaharat, obezitatea, colesterolul și ateroscleroza, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977.
4. **Bray C. A.** — The Obese Patient, W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, 1976.
5. **Brobeck J. R.** — Models for Analysing Energy Balance in Body Weight Regulation, in: „The Body Weight Regulatory System: Normal and Disturbed Me-

chanisms“, L. A. Cioffi, W. P. T. James, Th. B. Van Italie (sub red.), Ravenn Press, New-York, 1981.

6. **Grossman S. P.** — Hypotalamic regulation, în ibid. 5.

7. **James W. P. T.** — Interactions of Food Intake and Energy Expenditure: An Overview, în ibid. 5.

8. **Stunkard A. J.** — Restrained Eating, în ibid. 5.

9. **Rolls Barbara J.** — Palatability and Food Preferance, în ibid. 5.

10. **Björntorp P.** — The Development of Adipose Tissue, în ibid. 5.

11. **Margules D. L.** — Endorphinergic and Endoloxonergic States of the Diffuse Neuroendocrine System in Energy Balance, in ibid., 5.

12. **Hernandez L., Hoebel B. G.** — Basic Mechanisms of Feeding and Weight Regulation, în: „Obesity:, A. J. Stunkard (sub red.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, 1980.

13. **Foch T. T.** — Genetics, Body Weight and Obesity, în: ibid. 12.

14. **Sjöstrom L.** — Fat Cells and Body Weight, în: ibid. 12.

15. **Keesey R. E.** — A Set Point Analysis of the Regulation of Body Weight, în: ibid. 12.

16. **Sclafani A.** — Dietary Obesity, în: ibid. 12.

17. **Rodin J.** — The Externality Theory Today, în: ibid. 12.

18. **Levitsky D. A., Strupp B. J.** — Behavioral Control of Energy Expenditure, în: ibid. 5.

19. **Contaldo F.** — Preliminary Evidence for Brown Fat Defect in Human Obesity, în: ibid. 5.

20. **Cawthorne M. A., Arca J. R. S.** — The Research for Peripherally Acting Drugs for the Treatment of Obesity — a review, Int. J. Obesity, 1982, 6, 1—10.

21. **Leibel R. L.** — Some Aspects of Energy Metabolism Revelant to Obesity, în: „Human Nutrition“, Garry P. J. (sub. red.), Proc. Fourth Conf. Amer. Ass. Clinical Ghem., Washington, D. C., 1981.

22. **Bray G. A.** — Definition, Measurement and Classification of the Syndromes of Obesity, în: „Secondary Diabetes“, S. Podolsky și M. Viswantthan (sub. red.), Raven Press, New-York, 1980.

23. **Bray G. A., Camfield L. A.** — Metabolic Factors in the Control of Energy Stores, Metabolism, 1975, **24**, **1**.

24. **Sukhatms P. V., Margen S.** — Autoregulatory Homeostatic Nature of Energy Balance, Amer. J. Clin. Nutr., 1982, **35**, 355—365.

25. **Toates F. M.** — The Control of Ingestive Behavior by Internal and External Stimuli, Appetite, 1981, 1, 35—50.

26. **Morley J. E.** — The Neuroendocrine Control of Appetite, Life Sci., 1981, **27**, 355—368.

27. **Vague J.** — Obesity and Diabetes, Acta Diabetologica Latina, 1980, **XVII**, 87—99.

28. **Vague J., Rubin P. H., Jubelin J., Vague Ph.** — The Various Forms of Obesity, Triangle, 1974, **13**, 41—50.

29. **Defronzo R. A.** — The Effect of Insulin on Renal Sodium Metabolism, Diabetologia, 1981, **21**, 165.

30. **Lassman V.** — Low Plasma Levels of Pancreatic Polypeptide in Obesity, Diabetes, 1980, **29**, 428—430.

31. **Miettinen T. A., Tilvis R. S.** — Cholesterol Synthesis and Storage in Adipose Tissue, Int. J. Obesity, 1981, 613—618.

32. **Hirsch J., Batchelor B.** — Adipose Tissue Cellularity in Human Obesity, Clin. Endocr. and Metabol., 1976, 5, 229—311.

33. **Roncari D. A. K., Van R. L. R.** — Adipose Tissue Cellularity and Obesity: New Perspectives, Clin. & Investig. Med., 1978, 1, 71—79.

34. **De Luise M., Blackburn G. L., Filer J. S.** — Reduced Activity of the Red-Cell Sodium-Potasium Pump in Human Obesity, New Engl. J. Med., 1980, **303**, 1017—1023.

35. **Newsholme E. A.** — Futyle Cycle, New Engl. J. Med., 1980, **302**, 406—411.

36. **National Diabetes Data Group** — Clasification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and other Categories of Glucose Intolerance, Diabetes, 1970, **28**, 1 039—1 057.

37. **Cahill G. F. Jr.** — „Metabolic memory“, New Engl. J. Med., 1980, **302**, 444—446.

COMPLICAȚIILE OBEZITĂȚII

Complicații endocrine. Obezitatea comună generalizată se însoțește de o serie de tulburări endocrine care influențează morfologia, evoluția și unele din complicațiile bolii. Eșanu și Milcu (1; 2) au descris, în obezitatea comună, un sindrom endocrinopatic caracterizat prin hiperinsulinism, hipercorticism, hipotiroidism și hipogonadism. Obezitatea comună generalizată este o „falsă boală glandulară“, care se „endocrinizează“ secundar (Masěk).

Un loc central în cadrul modificărilor endocrine secundare îl ocupă hiperinsulinismul, care a fost privit ca o adaptare corespunzătoare față de rezistența la acțiunea periferică a insulinei. Pe de altă parte, nivelul insulinei ar depinde de volumul celular adipos, a cărui creștere reprezintă un factor esențial pentru insulinorezistență, cît și de rația calorică globală și conținutul acesteia în zaharuri rafinate și proteine.

Hiperinsulinismul ar putea fi și consecința creșterii tisulare și plasmatice a acizilor grași liberi. Aceștia, după teoria lui Randle și Hales, s-ar opune acțiunii insulinei și ar avea un efect direct de stimulare a insulinosecreției (4).

Diabetul zaharat este o complicație frecventă a obezității, mai ales a celei de tip android. Diabetul de maturitate se întîlnește în peste 80% din cazuri la actualii sau foștii obezi.

Trecerea de la obezitatea normoglicemică la diabetul zaharat se face în general prin trei faze succesive, fără a fi obligatorii la toți bolnavii:

— prima fază (obezitate fără diabet), în care există un hiperinsulinism absolut și relativ, iar curba de hiperglicemie provocată este normală sau plată;

— a doua fază (obezitate cu diabet chimic) în care hiperinsulinismul mai persistă, dar curba de hiperglicemie provocată devine de tip diabetic;

— a treia fază (obezitate cu diabet patent) cu hipoinsulinism absolut sau relativ. În această fază, se constată o scădere spontană în greutate (4).

Tulburările de glicoreglare sînt frecvente în obezitate. Studiul pe 1 421 curbe de hiperglicemie provocată orală efectuate la obezii dispensarizați la Centrul de diabet, nutriție și boli metabolice din București a arătat prezența curbelor de tip diabetic în 50% din cazuri, 27% curbe plate și 23% curbe normale. Tulburările de glicoreglare de tip diabetic nu au avut nici o corelație cu durata sau gradul obezității, ci numai cu vîrsta bolnavilor investigați (5; 14).

Complicații respiratorii. Simptomul cel mai frecvent care aduce pe obez la consultație este dispneea de efort. Pe un lot de 837 obezi, în 30% din cazuri dispneea de efort constituia primă acuză subiectivă (6).

Funcția respiratorie suferă o serie de modificări: capacitatea vitală este mult diminuată ca o consecință a reducerii volumului de rezervă inspirator și expirator, precum și a reducerii volumului respirator curent în cazurile de hipercapnie.

Tulburările ventilatorii sînt în cea mai mare parte datorate modificărilor în mecanica respiratorie. În ciuda capacității respiratorii reduse, cerințele ventilatorii sînt mai mari, datorită necesității crescute de oxigen în urma acumulării de țesut adipos și a efortului depus pentru deplasarea unei mase corporale excesive.

Creșterea costului energetic al ventilației se datorează rezistențelor extrapulmonare crescute: amplitudinea mișcărilor toracice este diminuată la jumătate sau la o treime din valoarea sa normală, datorită infiltrației adipoase a peretelui toracic și abdominal și a presiunii extraabdominale crescute, care ridică diafragmul și reduce amplitudinea mișcărilor diafragmatice. În acest mod, eficiența musculaturii respiratorii este diminuată (4; 6).

Cu toată intervenția unor fenomene fiziologice adaptative, capacitatea pulmonară redusă nu poate corespunde cerințelor ventilatorii crescute și, în cele din urmă, apare hipoventilația alveolară.

Hipoventilația are drept consecință hipoxia și retenția de CO_2 (hipercapnie). Retenția excesivă de CO_2 produce depresiunea centrului respirator care, la rîndul său, agravează hipoxemia și hipoventilația și generează unele tulburări nervoase centrale exprimate prin somnolență și uneori prin convulsii.

Hipoxemia induce o poliglobulie secundară cu creșterea volumului sanguin. Hipoxemia este de asemenea cauza hipertensiunii pulmonare, care duce la insuficiență ventriculară dreaptă și aceasta precipită apariția insuficienței cardiace globale, frecvent întîlnită la obezi.

Un tablou particular al insuficienței cardiopulmonare care apare la marii obezi a fost descris în 1956 de către Burwell sub numele de sindrom Pickwick, caracterizat prin: obezitate marcată, hipoventilație, somnolență, uneori convulsii, cianoză, respirație periodică, policitemie secundară, hipertrofie ventriculară dreaptă sau insuficiență ventriculară dreaptă.

Supraîncărcarea ponderală are efect nociv asupra persoanelor cu afecțiuni pulmonare, pneumopatiile acute și bronșitele fiind mult mai grave la obezi. Sînt de asemenea binecunoscute în chirurgie riscurile anesteziei și ale complicațiilor cardiopulmonare postoperatorii la obezi (6).

Complicații cardiovasculare. *Hipertensiunea arterială.* Toate statisticile arată că hipertensiunea arterială este mai frecventă în rîndul obezilor decît al normoponderalilor. Într-un studiu pe 3 000 obezi, dipensarizați, la Centrul de diabet, nutriție și boli metabolice din București, hipertensiunea a fost prezentă într-un procent de 48%. Incidența hipertensiunii a crescut paralel cu gradul excesului ponderal și cu vîrsta pacienților, astfel că pe vîrsta de 60 ani 87,8% dintre obezi erau hipertensivi (7). Procentul mare al hipertensiunii în rîndul obezilor a fost confirmat și prin studiul integral al unei colectivități de 800 textiliste, la care hipertensiunea arterială a fost de opt ori mai frecventă în rîndul obezelor decît a normo- sau subponderalelor (39,5% față de 5%) (8).

În explicația hipertensiunii arteriale din obezitate un loc important îl ocupă modificările hemodinamice și în primul rînd creșterea debitului cardiac. Cordul obezului este pus în fața unei munci excesive, create de disproporția ce apare între posibilitățile miocardului și masa considerabilă ce o are de irigat și de deplasat.

Extinderea deosebită a sistemului capilar în țesutul adipos implică necesitatea ca sîngele să treacă prin acest larg pat vascular, care în ultimă instanță crește munca cordului. Datorită acestui fapt, condițiile hemodinamice din marile obezități au fost considerate ca fiind similare cu cele dintr-un exercițiu fizic continuu și prelungit.

Cercetările hemodinamice efectuate (8) au dus la concluzia că în obezitate se realizează tipul de hipertensiune prin debit cardiac crescut, caracterizată prin debit și travaliu cardiac mult mărite și rezistență elastică și periferică practic nemodificate.

Ateroscleroza. Numeroase argumente statistice probează rolul obezității în apariția mai frecventă și mai precoce a aterosclerozei în rîndul celor hiperponderali.

Într-un studiu asupra infarctului miocardic, V. Bucur și colab. (9) menționează supraponderea la bolnavii de infarct în procent de 31% pentru bărbați și 90% pentru femei. Alte studii indică prezența obezității la 54% dintre decesele prin infarct miocardic și la 49% dintre decesele prin accidente vasculare cerebrale (8). Obezitatea pare să favorizeze apariția aterosclerozei cu 10 ani mai devreme. Vîrsta, hipertensiunea arterială, obezitatea sînt factori care pot fi independent asociați cu ateroscleroza. Cînd însă toți acești trei factori coincid, ateroscleroza apare într-un procent deosebit de mare și în forme severe. Această complicație a obezității prin determinările ei multiple este în mod principal implicată în scăderea duratei medii de viață a obezilor cu circa 10 ani față de normoponderali (8).

Cu toate argumentele de ordin statistic care pledează pentru un raport cauză-efect, în sensul că obezitatea generează ateroscleroză și cu toate că la obezi se constată o incidență crescută a manifestărilor de ateroscleroză, ipoteza că obezitatea este direct responsabilă de ateroscleroză nu este unanim recunoscută. După Moga și colab. (10), obezitatea și ateroscleroza sînt legate între ele prin factori etiologici și patogenici comuni, dar au o evoluție proprie.

Corelația dintre obezitate și ateroscleroză, evidențiată prin studii clinico-statistice, a fost studiată în legătură cu verigile patogenetice cele mai importante din ateroscleroză. S-a demonstrat astfel prin cercetări biochimice, imunochimice, hemodinamice și clinico-statistice că obezitatea realizează cu o frecvență semnificativă un cumul al principalilor factori de risc vascular (aterosclerotic): sindromul umoral dislipidemic, hipertensiunea arterială și scăderea activității fibrinolitice (8; 15).

Alte studii au confirmat procentul crescut al *hiperlipoproteinemiei* în obezitate, aceasta fiind de 55% (11) față de 14,29% la populația integrală (12). Deși hiperlipoproteinemia este mai frecventă la obezi, explicată prin insulinorezistență, hiperinsulinism și reducerea activității lipoproteinolipazei, ea nu are nici o legătură cu gradul excesului ponderal (11). Acest fapt pledează împotriva unei legături de cauzalitate directă între obezitate și hiperlipoproteinemie. Aceste afecțiuni sînt „înrudite“ după formularea lui Moga și colaboratorii sau reprezintă un cumul de factori patogenetici diverși, fără a fi condiționați în mod obligator unul de către celălalt (16).

Varicele membrelor inferioare. S-a constatat că aproximativ 2/3 dintre suferinzii de varice ale membrelor inferioare sînt supraponderali.

Prezența varicelor este direct proporțională cu gradul excesului ponderal și cu vechimea obezității (6).

Patogenia varicelor este dominată de incontinența valvulară consecutivă alterării peretelui venos, cu hipotonie și creșterea calibrului venos. Hipotonia venoasă este uneori constituțională, dar adesea se instalează sub influența obezității sau a unor factori endocrini. Ea poate fi pusă în legătură și cu hipotonia generală a musculaturii întîlnită în obezitate, hipotonie potențată și de tulburările hormonale consecutive acesteia, de sedentarism și de ineficiența acțiunii de pompaj venos exercitată de contracția mușchilor gambieri, pe un manșon vascular abundent încărcat cu grăsime.

În determinismul varicelor la obezi au fost încriminați și alți factori mecanici, cum sînt compresiunea pe vena cavă sau pe venele pelviene prin acumularea intraabdominală de grăsime sau pe venele iliace prin cecul și colonul constipat.

Complicații ale aparatului locomotor. Reumatismul cronic degenerativ este mult mai frecvent în rîndul obezilor. Importanța componentei dismetabolice în apariția artrozelor, spondilozelor și a piciorului plat a fost subliniată de diverși cercetători (6).

Asocierea dintre obezitate și artroze poate fi privită sub două aspecte: obezitatea primitivă, datorită încărcării ponderale a articulațiilor favorizează dezvoltarea artrozelor lombare și a gonartrozelor; pe de altă parte, unele coxartroze ca afecțiune primitivă urmată de invaliditate, înlesnesc dezvoltarea unei obezități prin sedentarism.

Pe lîngă unele artroze mono- sau oligoarticulare, care pot fi determinate în obezitate de factori mecanici sau trofici locali, tulburările metabolice generate de obezitate ocupă un loc primordial alături de alți factori generali și locali și în dezvoltarea bolii artrozice.

Obezitatea se însoțește de o stare distrofică a celor mai multe țesuturi, din care reținem în mod deosebit: subțierea epidermului, pierderea elasticității dermului favorizînd apariția vergeturilor, hiperlaxitatea ligamentară, hipotonia musculară, fragilizarea tendoanelor și a joncțiunilor miotendinoase, ultimii dintre acești factori putînd accelera uzura cartilajelor articulare (6).

Complicațiile hepatice și biliare sînt frecvente în rîndul obezilor. Diferite studii au pus în evidență modificări patologice hepatice, funcționale și organice. Un studiu recent (13) pe 167 cazuri de obezitate arată modificări clinice și biologice la 74% din pacienți, procent apropiat de al altor autori. Datele sînt confirmate de un studiu experimental pe șobolani hrăniți timp de opt săptămîni cu un regim hipercaloric, la care s-au găsit modificări celulare hepatice: scăderea numărului mitocondriilor și elementelor reticulului endoplasmatic rugos cu modificări structurale mitocondriale, apariția zonală a unor alterări a ribozomilor, creșterea concentrației ADN și ARN, creșterea lipidelor și glicogenului etc.

Modificările funcționale și morfologice hepatice regresează pînă la dispariție o dată cu reducerea ponderală în condiții de aport proteic suficient (3; 6; 13).

Litiaza biliară se întîlnește cu mai mare frecvență la obezi. Studii pe mai multe serii de pacienți arată prezența obezității la 50—89% din bolnavii litiazici. La excesul alimentar se adaugă și sedentarismul obezilor, care este cunoscut a avea o acțiune litogenă.

Dificultățile tehnice în timpul intervenției chirurgicale la litiazicii obezi, ca și complicațiile postoperatorii abdominale și pulmonare mult mai frecvente, care fac ca mortalitatea să fie mai mare decît la normoponderali guvernează prognosticul acestor bolnavi (6).

Complicații ginecologice și obstetricale. Coexistența obezității cu tulburări menstruale de tipul spaniomenoreei (menstruații extrem de rare) sau amenoreei este frecventă. Valorile estrogenilor și progesteronului plasmatic și urinar fiind normale, tulburările menstruale au fost atribuite unei disfuncții a centrilor hipotalamici care secretă factorii de eliberare („releasing-factors“) gonadici. Activitatea acestor centri este probabil modificată de către aceleași cauze care afectează centrii învecinați ce determină comportamentul alimentar (centrii foamei și ai sațietății).

Una din cauzele comune pentru amenoree și hiperfagie ar putea fi tulburările psiho-afective care influențează funcția hipotalamică. În nici un caz tulburările secreției hipotalamo-hipofizo-ovariene nu pot fi considerate drept cauză a obezității. Corectarea tulburărilor menstruale nu duce în aceste cazuri la slăbire, pe cînd tratamentul dietetic al obezității normalizează ciclul menstrual anterior perturbat (4).

În ceea ce privește obezitatea și sarcina, influențele pe plan patologic pot fi în dublu sens. Obezitatea la femei este, de cele mai multe ori, declanșată sau accentuată de sarcină, care, la rîndul ei, este grevată la femeile obeze de diferite complicații.

În cursul sarcinii la obeze, apar mult mai frecvent decît la normoponderali toxemiile gravidice, hipertensiunea arterială, varicele membrelor inferioare, tromboflebitele, tulburări de glicoreglare, gigantismul fetal.

Delivrența obezelor însărcinate este de asemenea grevată de accidente și complicații. Distociile se explică atît prin anomalii de angajare, cît și de coborîre și de degajare a fătului. După expulzia fătului, retracția uterului este întîrziată și uneori apare o inerție uterină secundară, generatoare de hemoragii și uneori de șoc.

Fătul, de obicei supraponderal, este expus în cursul sarcinii la anoxie sau la diferite traumatisme, iar mortalitatea fetală este mult mai mare.

Urmările nașterii sînt, de asemenea, mai dificile pentru femeia obeză, la care endometritele, lohiometriile, accidentele mamare și pielonefritele apar cu o frecvență crescută (6).

BIBLIOGRAFIE — Obezitatea. Complicații

1. **Eșanu C.** — Contribuții la studiul tulburărilor endocrine în obezitatea umană, Teză de doctorat, București, 1965.
2. **Milcu Șt.** — Sindromul endocrinopatic din obezitate, Raport la Conf. „Obezitatea“, Cluj, 1967.
3. **Dumitrescu C.** — Cum tratăm excesul și deficitul ponderal, Ed. Medicală, 1974.
4. **Bariefy M., Bour H.** — Maladies metaboliques et de la nutrition, Ed. J. B. Baillière, Paris, 1978.
5. **Dumitrescu C., Stănescu J., Ghișe-Beer E.** — Statistical research on glycoregulation disorders în obesity, Rev. Roum. Med. Int., 1973, **10**, 235.
6. **Pavel I., Sdrobici D., Dumitrescu C.** — Obezitatea, Ed. Medicală, București, 1967.
7. **Dumitrescu C., Mihalache N.** — Investigations on certain vascular risk factors in obesity, Rev. Roum. Med. Int., 1971, **8**, 441.
8. **Dumitrescu C.** — Cercetări asupra patogeniei tulburărilor vasculare în obezitate, Teză de doctorat, București, 1968.
9. **Bucur V., Andreescu P. I., Iliescu-Bolgiu A.** — Considerations sur l'épidémiologie et quelques aspects cliniques de l'infractus de myocarde, Rev. Roum. Med. Int., 1967, **4**, 335.

10. **Moga A., Pitea P.** — Obezitatea și bolile cronice degenerative, Studii și Cerc. de Endocrinologie, 1965, 3, 233.
11. **Dumitrescu C., Buzu-Dinu Veronica, Mihalache Natalia, Bruckner Ioana, Georgescu Maria** — Unele corelații între obezitate, diabetul zaharat și hiperlipoproteinemie, Med. Internă, 1981, **XXXIII**, 1, 59.
12. **Mincu I., Ionescu-Tîrgoviște C., Stănescu J., Boboia D., Popa E., Mihalache N., Georgescu M.** — The epidemiology of hyperlipoproteinemia in a Rumanian general population sample, Diabet & Metab. (Paris) 1976, 2, 171.
13. **Popa Elena** — Modificările funcției hepatice la obezi și după cura de slăbire, Teză de doctorat, București, 1980.
14. **Pimentel E.** — Some aspects of the genetics and etiology of spontaneous diabetes mellitus, Acta diabetologica latina, 1979, **XVI**, 3, 193.
15. **Mincu I.** — Obezitatea, problemă medico-socială, Raport, VIII Simp. „Zilele de diabetologie“, Alba Iulia, Mai, 1982.
16. **Vlaicu R.** — Aterogeneza în bolile metabolice, Raport, VIII Simp. „Zilele de diabetologie“, Alba Iulia, Mai, 1982.

TRATAMENTUL OBEZITĂȚII

Tratamentul dietetic. Indiferent de modalitatea patogenetică prin care se realizează obezitatea comună generalizată, baza terapeuticii eficace a acesteia este tratamentul dietetic. Orice alt tratament este ineficace dacă nu se însoțește de un regim alimentar corespunzător. Chiar în tratamentul formelor mult mai rare de obezități tipic endocrine, tratamentul de bază este tot dietetic, întrucît oricare ar fi cauza primară a obezității, ea nu se instalează — de regulă — decît ca urmare a unui aport caloric ce depășește nevoile zilnice. Este posibil ca unele persoane să aibă nevoi calorice mai reduse decît altele în condiții similare de activitate, datorită unei cheltuieli energetice mai scăzute față de normal. Dacă aceste persoane vor consuma o rație alimentară egală cu a unei persoane normale, se vor îngrășa, dar dacă vor consuma o rație inferioară nevoilor lor reale, vor începe, în mod sigur, să mobilizeze rezervele adipoase. Este posibil ca ritmul acestei mobilizări să fie la unii obezi mai redus decît rezultă din calculele noastre teoretice sau să intervină fenomene de adaptare ale organismului la aportul caloric redus. În aceste situații, nevoile energetice bazale, precum și energia necesitată pentru viața de relație, scad mult. În această situație, perseverînd cu administrarea unor rații calorice reduse, nemodificate pe lungi perioade de timp, se obține în final o scădere în greutate.

Dietetica obezității constă, așadar, în negativarea bilanțului energetic prin administrarea unei rații calorice reduse, inferioară necesarului caloric zilnic, pentru a forța organismul să acopere deficitul caloric prin mobilizarea lipidelor stocate în țesutul adipos. Acest regim cu durată practic nelimitată trebuie să fie astfel conceput și realizat încît să nu provoace un dezechilibru nutritiv pentru obez și să-i păstreze capacitatea de muncă (1; 7; 9; 10). *Regimul hipocaloric este primul imperativ, fără de care nu se poate concepe tratamentul obezității.*

Rația calorică trebuie să fie redusă față de cea care rezultă teoretic din calculele privind greutatea ideală, sexul, vîrsta, starea fiziologică și activitatea depusă.

În general, se prescrie un regim de 1 000—1 100 calorii. De la această valoare calorică a rației și pînă la postul absolut , se pot prescrie rații hipocalorice variate calitativ. Astfel, la Centrul de diabet, nutriție și boli metabolice din București, pentru tratamentul ambulator al obezității se recomandă un regim care conține în medie 1 000 de calorii. În condiții de spitalizare, se prescrie o dietă care conține 600—800 calorii sau chiar o dietă cu 220 calorii (2). În această ultimă eventualitate, regimul se însoțește de repaus și de adaosul de vitamine și săruri minerale. Pentru tratamentul de durată, rația minimă este de 600—800 calorii, cu o cantitate suficientă de proteine necesară menținerii echilibrului azotat.

De o deosebită importanță este aspectul calitativ al rației. Pentru dieta obezului nu este egal dacă aceeași cantitate de calorii provine din glucide, protide sau lipide. Un regim hipocaloric de 1 000 calorii administrat obezilor dă rezultate diferite în funcție de compoziția sa. Astfel, dacă din 1 000 calorii 900 sînt date sub formă de glucide, se obține o creștere ponderală de 50—100 g/24 ore; dacă cele 1 000 de calorii provin din lipide, ele duc la pierderea a 300—400 g/24 ore și la 100—200 g/24 ore dacă provin din proteine.

Pe de altă parte, cercetări experimentale cu glucide și lipide cu carbon marcat au arătat că glucidele sînt în mai mare măsură lipoformatoare în comparație cu lipidele.

Rația glucidică. Dezechilibrul alimentar în sensul unui consum exagerat de glucide sub formă de zahăr, dulciuri, făinoase, pîine etc. este considerat factorul principal în constituirea obezității comune.

Rolul nefast al glucidelor în alimentația obezului, chiar cînd rația calorică globală este scăzută, a fost demonstrat clinic și experimental. Alimentația glucidică, mai ales cu dulciuri sau zaharuri concentrate, duce la declanșarea apetitului prin modificări neurohormonale. Apetitul exagerat produs de ingestia de zahăr este pus în legătură cu declanșarea secreției insulinice, urmată de manifestări hipoglicemice precoce sau tardive, cu crize de bulimie. Fie că hiperinsulinismul este numai consecința hiperfagiei, fie că el este corelat cu prezența antagoniștilor insulinici la obezi, acesta apare ca o manifestare reacțională frecventă, favorizînd și întreținînd îngrășarea și polifagia.

Creșterea insulinemiei după consumul de zahăr duce la încorporarea acestuia în trigliceride și la stocarea acestora în țesutul adipos.

O altă modalitate de intervenție a glucidelor în sporirea excesului ponderal o constituie faptul că glucidele cresc retenția de apă, în timp ce regimurile hipocalorice sau cele bogate în lipide au efect contrar.

Consumul excesiv de dulciuri nu este expresia unei nevoi alimentare reale (cum este cazul proteinelor), ci se datorează, în primul rînd gustului agreabil al acestora.

În dieta recomandată obezilor, rația glucidică reprezintă aproximativ 120—140 g glucide, care provin din salate, fructe, cartofi, pîine (în cantitate redusă) și, eventual circa 5 g zahăr. Rația minimă zilnică de glucide este în jur de 100 g.

Rația protidică. În afară de valoarea lor plastică, proteinele au acțiune dinamică specifică mare (30%), stimulînd astfel ritmul metabolismului și reducînd din valoarea energetică ce rezultă în final pentru economia organismului. În plus, proteinele au un efect de sațietate important. Ele sînt, de asemenea, susceptibile să combată starea de astenie, să crească rezistența la toxice, infecții sau agresiuni diverse, să mențină tonusul normal al organismului, buna dispoziție și forța de muncă.

Absența proteinelor nu se poate concepe, mai ales într-un regim de durată, practic nelimitat în timp, cum este acela al obezității. De aceea postul absolut, care este în mare parte un „post proteic“ nu este indicat deoarece obezul prezintă o pierdere protoplasmatică importantă chiar atunci cînd ingesta proteică scade sub 50 g/zi. În postul absolut la obezi, balanța azotată se negativează, pierderea protidică zilnică fiind de circa 25—30 g, cantitate importantă chiar dacă ea pare să scadă în curele de post succesive. Se menționează de asemenea faptul că în postul absolut 35% 20% din pierderea în greutate se datorează pierderii de grăsime, 35% pierderii de proteine intracelulare și restul pierderii de apă intra- și extracelulară (3). Între pierderea de protoplasmă și grăsimi în cursul postului absolut ar exista un raport de 7 : 4. Adăugarea de 40 g proteine/zi (albuș de ou) modifică în sens favorabil acest raport la 1 : 4, fără a influența ritmul scăderii ponderale.

Pentru aceste motive, rația proteică în dieta obezilor va fi superioară rației azotate minime fiziologice de 1 g/kgcorp și anume 1—1,5 g/kgcorp, greutate ideală (teoretică). În condiții de spitalizare, sub strictă supraveghere medicală, rația proteică poate fi și mai mult scăzută pentru perioade scurte de timp. Astfel obezul este capabil să rămînă la un regim de 600 calorii, care includ 50 g proteine zilnic timp de 3 luni, folosind în acest timp în scopuri energetice numai grăsimile corporale. Evident că în condițiile unei rații proteice la limită sau mai reduse, vor predomina larg proteinele de origine animală cu valoare biologică crescută. În aceste tipuri de regimuri se înscrie și cel aplicat de Apfelbaum și colab. (2) compus din 55 g proteine sub formă de cazeină, corespunzînd la 8,8 g azot și 220 calorii. Regimul a fost aplicat timp de 3 săptămîni, bolnavii realizînd în această perioadă o scădere ponderală medie de 8 kg, fără modificarea constantelor biologice și menținînd balanța azotată echilibrată.

În regimurile hipocalorice de durată, pentru evitarea folosirii proteinelor în scopuri energetice, este nevoie de o rație minimă de glucide (cel puțin 2 g glucide pentru 1 g proteine), rație pe care o putem asigura chiar în cadrul unui regim de 600 calorii.

Rația lipidică. Un consum crescut de lipide nu provoacă o creștere a acumulării de țesut adipos în organism, așa cum se întîmplă după administrarea unor rații similare de glucide. Unele cercetări experimentale au arătat dealtfel că grăsimea de depozit a obezului provine mai puțin din lipidele alimentare decît din glucide, care ocupă primul loc în alimentația omului în general și în preferințele obezului în special. Pentru acest motiv, în cadrul regimurilor „monotone“ în obezitate s-a preconizat dieta hiperlipidică.

Dietele hiperlipidice sînt greu tolerate din punct de vedere digestiv și pot fi chiar nocive pentru vîrstnici, aterosclerosi, renali, colecistopați etc. La aceasta se adaugă faptul, deloc neglijabil, că lipidele aduc un aport caloric mare (9 calorii/g) ceea ce la un moment dat poate influența negativ rația calorică globală și compromite cura de slăbire.

Cu corectivele de mai sus, rezultă că lipidele trebuie incluse în dieta obezului, că o rație lipidică mai crescută nu înseamnă implicit o creștere a obezității, mai ales în condițiile unei activități fizice importante. În dieta obezului se permite o rație lipidică de 0,7—0,8 g/kg greutate ideală (în medie 40—50 g lipide), cantitate care include și grăsimile „invizibile“ care intră în compoziția diferitelor alimente. Această rație trebuie să includă în măsură egală lipide animale și vegetale, pentru a se asigura vitaminele liposolubile și acizii grași esențiali. În felul acesta se asigură diversificarea regimului alimentar al obezului, sporirea sapidității unor alimente (în special a salatelor) și uneori chiar obținerea unei senzații de sațietate mai precoce (1).

Vitaminele. În general, regimul hipocaloric cu proteine și bogat în legume verzi și fructe acoperă cu prisosință nevoile de vitamine hidrosolubile ale obezului. Lipidele admise în rație, cuprinzînd o mică cantitate de unt proaspăt, asigură acoperirea nevoilor de vitamine liposolubile.

În perioadele cînd se aplică un regim foarte restrictiv sau în postul absolut, se ridică problema suplimentării rației cu vitamine pentru a se evita fenomenele de carență și acestea cu atît mai mult cu cît lipoliza solicită sisteme enzimatice ce au cofactori vitaminele din grupul B, în special vitamina PP, B_1, B_2. Asupra acestui fapt insistă și Apfelbaum și colab. (2) cînd recomandă la regimul de 220 calorii cu 55 g proteine, adaosul de vitamine din grupul B și anume 30 mg riboflavină, 30 mg tiamină, 100 mg niacină, 50 mg acid pantotenic și 20 mg piridoxină.

Mineralele și apa. Substanțele minerale necesare organismului sînt furnizate în cantitate suficientă de către regimul hipocaloric cu proteine suficiente.

Reducerea consumului de sare este recomandată atît pentru scăderea apetitului, cît și pentru diminuarea riscului de retenție hidrică din organism. În momentul apariției unor complicații cardiovasculare (hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă), restrîngerea consumului de sare este și mai categorică. Întrucît regimul desodat produce un hiperaldosteronism secundar care mărește riscul cîștigului ponderal, o dată cu lărgirea regimului se recomandă ca în orice situație să asigurăm cel puțin 15—30 mEq de sodiu zilnic, ceea ce corespunde la 0,5—1 g de ClNa.

În situația aplicării dietei cu 220 cal provenite din 55 g proteine, alături de suplimentul vitaminic, Apfelbaum recomandă administrarea a 20—40 mEq clorură de potasiu zilnic. Potasiul va fi adăugat și în situația în care se prescriu diuretice tiazidice. Apa și lichidele în general nu trebuie reduse, mai ales cînd consumul de sare este minim. Obezul trebuie să ingereze în medie 1 litru de apă zilnic, în afara apei ce intră în conținutul alimentelor. Consumul de apă este bine să se facă în afara meselor, deoarece un prînz uscat dă mai repede senzația de sațietate.

Consumul de băuturi alcoolice este contraindicat din cauza aportului caloric (7 calorii/g) și pentru faptul că alcoolul stimulează apetitul, mai ales la început, în faza de constituire a obezității. În plus, tulburările funcției hepatice, modificările semnificative privind testele de dislipemie, precum și tendința obezilor la hipo- și disproteinemie (4) sînt elemente care contraindică administrarea băuturilor alcoolice la obezi.

Prescripții dietetice generale. În cadrul regimului hipocaloric se pot face diverse combinații în prescrierea dietei. În afara dietelor speciale, strict cîntărite zilnic, îndeosebi pentru cura ambulatorie, se recomandă suprimarea aproape totală a alimentelor cu mare valoare energetică, în special a zaharurilor, dulciurilor, patiseriei, grăsimilor, fără limitarea cantitativă a celorlalte alimente. Din acest punct de vedere, este utilă împărțirea alimentelor în 2 categorii și anume: o primă grupă care cuprinde *alimentele ce pot fi consumate fără restricții severe* și o a doua grupă care cuprinde *alimentele interzise obezilor*, fiind susceptibile să sporească rapid rezervele adipoase ale individului.

a) Din prima grupă fac parte:

— proteine animale: orice carne slabă (vacă, vițel, miel, pasăre), pește de rîu sau oceanic slab (șalău, lin, știucă, cod), ouă tari, iaurt, lapte ecremat, brînză de vaci, caș, urdă;

— proteine vegetale: ciuperci, rădăcinoase crude, cartofi (în cantitate mică);

— glucide: numai cele din legume, salate, fructe proaspete sau congelate (în afară de cele interzise);

— grăsimi: uleiuri vegetale, margarină, unt, în cantități reduse;

— sare: pînă la 3 g/zi;

— lichide: sifon, sucuri de fructe neîndulcite, compoturi cu zaharină, sucuri de legume, lapte ecremat, ape minerale oligometalice, hiposodate.

b) Din a doua categorie fac parte:

— proteine animale: cărnuri grase, pește gras, conserve de carne și de pește, afumături, brînzeturi grase și sărate (cașcaval, șvaițer etc.);

— proteine vegetale: fasole și mazăre uscate, linte;

— glucide: pîine în cantitate mare, făinoase în cantități mari, prăjituri, zahăr, și zaharicale, stafide, curmale, smochine uscate, prune, banane, struguri;

— grăsimi: frișcă îndulcită, smîntînă, slănină, costiță afumată, creme, aluaturi cu unt, foietaj, sosuri cu rîntaș, sosuri grase, fructe oleaginoase (nuci, alune, castane), ciocolată, cacao;

— sare: peste cantitățile permise, condimente tari (piper, boia, muștar, ardei etc.);

— lichide: băuturi îndulcite, siropuri, băuturi alcoolice sub orice formă, lapte integral, supe cu făinoase, cafea, ceai rusesc.

O deosebită importanță în dieta obezului prezintă felul alimentelor cu care se acoperă rația proteică, lipidică sau glucidică, cît și modul lor de preparare, urmărind ca regimul să fie cît mai diversificat, acceptabil, și în plus să se obțină o scădere ponderală convenabilă (1).

O mențiune aparte trebuie făcută pentru necesitatea de a fracționa alimentele obezilor în 4—5 mese zilnice.

Este dovedit experimental și clinic că masa unică duce la îngrășare. Aceeași cantitate de alimente consumată într-o masă unică duce mai ușor la lipogeneză decît atunci cînd este consumată fracționat în 4—5 mese.

Micul dejun va fi obligator, ca și intercalarea în cursul dimineții a încă 1—2 mese compuse din fructe, brînză, o roșie, cîteva ridichi, iaurt sau o bucată de șuncă slabă. În felul acesta, obezul va fi mai puțin înfometat la masa de prînz. Toate cele 3 mese principale trebuie să conțină salată și/sau fructe. S-a amintit importanța unui bol alimentar voluminos pentru calmarea foamei, dar acest amănunt mai are și o altă importanță. Se știe că consumul de energie al musculaturii striate este relativ redus și că tubul digestiv este unul dintre cei mai mari consumatori de energie din organism. Secreția sucurilor digestive, digestia și absorbția intestinală, asigurarea tranzitului, necesită un important consum de energie. Există deci posibilitatea ca în condițiile unei anumite alimentații, să se sporească la maximum consumul de energie al tubului digestiv pentru prelucrarea alimentelor și implicit să se reducă procentul de calorii rămase disponibile pentru economia organismului. Fructele și legumele crude, sărace în glucide și bogate în celuloză, corespund prin excelență acestui deziderat. Aprovizionarea cu aceste alimente trebuie asigurată și în timpul iernii. Pentru aceasta, obezii în tratament trebuie să-și facă rezerve de legume și fructe pentru sezonul de iarnă. Se recomandă folosirea în timpul iernii a conservelor de legume, fructelor congelate fără zahăr, rădăcinoaselor și ridichilor negre, prazului, verzei roșii etc.

Prescrierea practică a dietei. Datorită faptului că dieta obezului este practic nelimitată în timp, ea va trebui să fie echilibrată și variată. Rația proteică nu va fi sub 12—14% din valoarea calorică globală, lipidele sub 35%, iar restul va fi completat cu glucide neconcentrate.

În tratamentul ambulatoriu al obezilor înscriși la Centrul de diabet, nutriție și boli metabolice din București, se prescrie în general regimul tip de mai jos, care cuprinde 1 000 de calorii realizate din 75 g proteine, 100 g glucide și 35 g lipide:

Dimineața: 200 g lapte rece sau cald.

Ora 10: o chiflă sau o felie de pîine (50 g) cu brînză de vaci sau carne fiartă slabă (50 g).

Ora 12: o cafea neagră cu zaharină.

Ora prînzului: felul 1 — salate cu crudități din 200 g varză albă sau roșie sau ridichi de lună sau negre sau andive, salată verde sau castraveți, salată de roșii, ardei grași, praz, cu o linguriță de ulei, lămîie sau oțet sau tot ca felul 1, 1—2 farfurii de supă sau de ciorbă, preparate din aceleași legume și în aceleași cantități ca cele indicate pentru salată. Neputînd folosi ridichi și andive, legumele pentru supe sau ciorbe se vor completa cu lobodă, spanac, dovlecei, conopidă.

felul 2 — 100 g carne slabă de vacă, mînzat, pasăre fiartă, friptă, tocată și fiartă sau friptă înăbușit, conserve dietetice din carne slabă, rasol;

sau — 150 g pește slab (congelat sau proaspăt): stavrid, cod, știucă, salău fiert ori fript la cuptor, conserve dietetice din pește slab, rasol;

sau — 150 g brînză de vaci;

felul 3 — un măr (100 g).

Seara: felul 1 — 150 g cartofi fierți înăbușiți sau 200 g soteuri din fasole verde și 200 g dovlecei cu 2 lingurițe de iaurt;

— 100 g carne slabă friptă sau 150 g pește slab (din sortul care nu s-a consumat la prînz);

felul 2 — un măr (100 g).

În ziua în care carnea se înlocuiește cu 50 g parizer, șuncă, crenvurști sau salam, nu se adaugă ulei peste salate, ci ulei de parafină și lămîie sau oțet. Salatele, ciorbele sau supele și soteurile nu se prepară din morcovi, țelină, sfeclă și mazăre verde. Supele nu se îngroașă cu făinoase. Supele și ciorbele se asezonează cu verdețuri: mărar, leuștean, tarhon. Sosurile se prepară din supă de carne degresată și se dreg cu o lingură de iaurt, lămîie, verdețuri, cimbru sau dafin. Cărnii i se dă gust cu cimbru și puțin usturoi, iar salatelor cu lămîie, oțet și chimen. Folosind toate aceste condimente, se poate reduce cu ușurință cantitatea obișnuită de sare ce se adaugă la mîncare. În acest fel, se poate consuma cantitatea dorită de lichide, excluzînd băuturile îndulcite (suc, sirop, lichior, nectar, pepsi etc.) și cele alcoolice.

— Sînt total interzise: zahărul, toate dulciurile concentrate, făinoasele, precum și depășirea cantităților prescrise de pîine și cartofi. Dintre fructe sînt interzise: fructele uscate, cele oleaginoase, iar dintre cele ce se consumă proaspete: strugurii, prunele, cireșele pietroase, perele pergamute.

Pe acest regim sau pe o foaie anexă se fac modificările necesare în funcție de ritmul de slăbire realizat, de gradul obezității, de stările fiziologice, de complicațiile obezității, bolile asociate etc. Adaosul a 250 g iaurt aduce în plus 10 g proteine și 10 g glucide. În unele cazuri, se poate suprima untul la soteuri, înlocuindu-l cu iaurt sau se poate prescrie în cursul săptămînii 1—2 zile de crudități sau de fructe (1 kg fructe dintre cele permise în 24 ore) sau o zi de lapte (1 litru de lapte sau iaurt) sau chiar o zi pe săptămînă post absolut. Obezii hipertensivi, aterosclerotici, profită în mod deosebit de zilele de crudități sau fructe.

Contraindicațiile curei de slăbire sînt: tuberculoza pulmonară, diverticulita, boala Addison, ileita regională, colita ulceroasă, psihozele acute depresive, insuficiența renală avansată, vîrsta înaintată și accesele de gută. În cazul unei gute cronice asociate, se prescrie un regim hipocaloric evitîndu-se postul absolut sau regimurile prea restrictive care măresc catabolismul azotat și cresc uricemia pînă la declanșarea unor accese de gută. În obezitățile psihogene, se procedează cu prudență la reducerea aportului alimentar.

Postul absolut este admis pentru scurtă durată în unele cazuri de obezitate refractară la regimul hipocaloric obișnuit, dacă nu sînt contraindicații. Datorită complicațiilor ce pot surveni, se recomandă însă multă precauție în indicația acestuia. Aplicarea postului absolut se face numai în condiții de spitalizare, sub strictă supraveghere medicală și de laborator, precum și după o amănunțită evaluare psihologică prealabilă a bolnavului.

Indicația postului absolut în tratamentul obezității trebuie să fie foarte restrînsă și cel mai adesea proscrisă.

Exercițiul fizic regulat este susceptibil să reducă greutatea corporală și masa adipoasă la obezi.

Tratamentul complet al obezității trebuie să includă un program de exerciții fizice moderate, ca gimnastică, mers pe jos, precum și diverse sporturi: vînătoarea, călăria, înotul, canotajul, tenisul de cîmp. Practicarea sistematică a gimnasticii sau a sportului, alături de alte activități culturale, sustrage pe obez de la preocuparea uneori obsedantă pentru mîncare, element important pentru un tratament de durată ce presupune schimbarea comportamentului alimentar și, în ultimă instanță, a întregului mod de viață.

Se apreciază că exercițiul fizic deține un loc important în realizarea unei balanțe calorice negative, în reducerea greutății și a pierderii de masă grăsoasă în obezitate.

Tratamentul medicamentos. Alături de tratamentul dietetic și de exercițiul fizic, tratamentul medicamentos are un rol adjuvant, fiind necesar uneori pentru realizarea unei terapii mai eficace, deși măsurile dietetice sînt de cele mai multe ori suficiente.

Întrucît obezitatea umană nu este o entitate cu etiologie unică, mai frecvent fiind în cauză un grup eterogen de factori etiologici și de modificări patologice, este mai adecvat să vorbim de sindroame de obezitate (5). Față de acest mod de a privi lucrurile se impune un tratament farmacologic diversificat pentru diversele tipuri de obezitate, după o prealabilă evaluare sub raport metabolic morfologic și endocrin a bolnavului.

Diversele mecanisme de acțiune ale medicamentelor folosite în tratamentul obezității, după Sullivan și Comai (6), ar fi următoarele:

a) scăderea ingestiei de alimente;

b) reducerea disponibilității de alimente prin modificarea absorbției intestinale;

c) modificarea metabolismului lipidic;

d) scăderea eficienței oxidării lipidelor și/sau glucidelor;

e) echilibrarea hormonală.

a) *Agenții care scad ingestia de alimente* sînt reprezentați în primul rînd de substanțele anorexigene cu acțiune centrală sau periferică.

Anorexigenele centrale fac parte din grupa amfetaminelor și își exercită efectul prin interacțiunea cu monoaminele cerebrale, prin stimulare directă a receptorilor serotoninei.

Catecolaminele joacă un rol important în reducerea ingestiei de alimente indusă de amfetamine și alte derivate ale acestora ca fenfluraminele, dietilpropiona și mazindolul. Anorexigenele din grupa fenfluraminei interacționează cu serotonina cerebrală, reduc sintetaza și absorbția trigliceridelor și cresc consumul de glucoză la nivelul mușchiului și țesutului adipos.

Amfetaminele, ca dealtfel toate aminele simpatomimetice, au și efect stimulant asupra sistemului nervos central și cardiovascular. Efectele secundare ca insomnia, creșterea dispoziției generale pînă la euforie, uscăciunea gurii, tahicardia și palpitațiile sînt destul de frecvente. Abuzul de aceste substanțe poate duce la dependența fizică și psihologică de drog.

În prezent, industria noastră de medicamente are în circulație două tipuri de anorexigene centrale: Anapetol (Suplin) din grupul fenmetazinei și Silutin din grupul dietilpropionei.

Suplin se administrează în doze de 1—2 drageuri a 25 mg/zi, timp de 1—2 luni, urmate de o pauză de 2—3 luni, în cazurile în care apetitul este deosebit de accentuat, cu urmărirea strictă a eficacității și a fenomenelor secundare. Abuzul poate duce la fenomene de dependență, motiv pentru care se eliberează numai prin prescripție cu timbru sec.

Silutin se administrează în doză zilnică de 50 mg (2 drajeuri a 25 mg, cu o jumătate de oră pînă la o oră înaintea meselor principale). În caz de exacerbare nocturnă a apetitului, se poate prescrie și al treilea sau al patrulea drajeu, deoarece medicamentul nu provoacă insomnie. Efectul anorexigen este mai redus decît în cazul Suplinului, dar reacțiile secundare sînt mai rare. Pacientul trebuie supravegheat din acest punct de vedere, fiind necesar ca orice obez care folosește anorexigene să fie examinat de medic cel puțin o dată pe lună. Nu se vor prescrie cantități mari de anorexiante și se va supraveghea ca acestea să nu fie consumate de alte persoane în alte scopuri decît acela de moderator al apetitului în obezitate.

Anorexigenele centrale sînt contraindicate la pacienții cu stări anxioase sau de excitație, hipertiroidism, coronaropatii, insuficiență cardiacă sau boală ulceroasă în faza evolutivă. O contraindicație relativă, în special pentru fenmetrazină care produce midriază, o constituie glaucomul și hipertensiunea arterială.

Anorexigenele nu se vor administra pacienților care primesc inhibitori ai monoanooxidazei, guanetidină sau alte substanțe hipotensoare, precum și celor sub tratament cu barbiturice și tranchilizante.

Anorexigenele sînt numai adjuvante ale regimului hipocaloric, care deține rolul esențial în cura de slăbire.

Anorexigenele periferice au la bază mucilagii, celuloză sau zaharuri cu 5 atomi de carbon, care după imbibiția cu apă, prin masa lor mare, dau senzația de sațietate și, în același timp, sînt eficace în combaterea constipației, destul de frecventă la obezi. Ele sînt inofensive și pot fi administrate fără nici un fel de restricție. Acțiunea acestor preparate nu este însă constantă, iar efectul anorexigen este mai redus în comparație cu anorexigenele centrale. Ele satisfac nevoia psihică de a mînca pe care o resimt cei mai mulți obezi, dar produc adesea destul de rapid o senzație dezagreabilă de apăsare epigastrică și dezgust, limitînd astfel folosirea lor în practică.

Unele anorexigene periferice sînt produse inerte, ce acționează numai prin prezența lor sau prin volumul pe care-l ocupă în tubul digestiv, iar altele sînt preparate dietetice cu un conținut caloric redus și ușor controlabil, care dau rapid senzația de sațietate.

Gastrofibran, anorexigen periferic indigen, conține pe comprimat 0,400 g pulbere de fibrină, extrasă din sînge bovin, purificată și uscată. Efectul anorexigen se datorează măririi de cîteva ori a volumului fibrinei prin imbibiția cu suc gastric, care produce și anihilarea acidității gastrice. Se administrează 4—5 comprimate într-o singură priză cu puțină apă. Acțiunea durează aproximativ 4 ore, după care doza se poate repeta. Anorexigenele periferice constituie un bun adjuvant al terapeuticii cu anorexiante centrale, permițînd diminuarea posologiei acestora. Ele nu provoacă slăbirea, dar facilitează regimului hipocaloric, calmînd senzația chinuitoare de foame, care cel mai adesea îndeamnă pe obezi la intemperanță alimentară și la abandonarea regimului.

Mai recent, în reglarea apetitului au fost implicate prostaglandinele, care ar interveni atît central cît și periferic, ca și colecistokinina, care ar funcționa ca un semnal de sațietate pe termen scurt.

b) *Agenți care reduc disponibilitatea de alimente prin modificarea absorbției intestinale.* Alături de scurtcircuitele intestinale realizate pe cale operatorie, unele substanțe reduc selectiv fie absorbția lipidelor, cum ar fi neomicina sau colestiramina, fie pe cea a glucidelor, cum ar fi inhibitorii alfa-amilazei pancreatice și biguanidele.

c) *Substanțele care modifică metabolismul lipidic* inhibă biosinteza sau cresc mobilizarea lipidelor din țesutul adipos, prevenind dezvoltarea și/sau menținerea obezității.

Hidroxicitratul s-a dovedit un inhibitor al sintezei de acizi grași cu efect anorexigen important. Dehidroepiandrosteronul (DHEA), un inhibitor al glucozei-6-fosfatdehidrogenazei la mamifere, previne obezitatea experimentală prin reducerea biosintezei de lipide.

Dintre agenții mobilizatori ai lipidelor face parte și hormonul mobilizator al lipidelor (FMS), descoperit în 1958.

d) *Agenții care scad eficiența oxidării lipidelor și/sau glucidelor* au efect catabolizant.

Hormonii tiroidieni cresc consumul de oxigen. Scăderea în greutate în timpul tratamentului cu hormon tiroidian se datorează creșterii catabolismului lipidic și proteic. Aproximativ 1/3 din oxigenul consumat este legat de catabolismul proteic și 2/3 de cel lipidic.

Aprecierea eficienței la distanță a tratamentului cu tiroidă comparativ cu dieta fără medicație, nu a arătat diferențe semnificative (1; 6). Opoterapia tiroidiană prezintă inconvenientul că uneori doza necesară pentru slăbire este vecină cu doza care poate produce hipertiroidie.

Extractele tiroidiene se aplică sub strict control medical, în prezența semnelor clinice de hipotiroidie la obezi (bradicardie, lentoare în ideație, somnolență, tegumente uscate, dispoziție particulară a stratului adipos), în hipercolesterolemiile asociate cu tulburări menstruale.

Se folosesc drageurile de tiroidă (CIF), care conțin pulbere de glandă tiroidă în cantitate de 0,045 și 0,125 g. Doza zilnică variază între 0,05—0,30 g și se administrează în trei prize, cu pauză de 1—2 zile pe săptămînă și sub permanent control medical. Se folosesc, de asemenea, comprimate de triiodotironină (T_3), în doze de 2—6 comprimate/zi, sub control medical. Triiodotironina mărește *in vitro* efectul lipolitic al epinefrinei, nu deprimă acțiunea tiroidei în aceeași măsură ca preparatele de tiroidă și nu provoacă tireotoxicoză.

Contraindicațiile terapiei tiroidiene în obezitate sînt: hipertensiunea arterială complicată, cardiopatia ischemică, cardiopatiile valvulare, insuficiența cardiacă, nevroza, hipertiroidia.

Dinitrofenolul, deși reduce semnificativ greutatea corporală, nu poate fi administrat fiind toxic, ca și aspirina care decuplează utilizarea oxigenului pentru producerea ATP, dar folosirea sa în tratamentul obezității este limitată datorită efectelor adverse.

e) *Substanțe care restabilesc echilibrul hormonal.* Printre modificările endocrine caracteristice obezității, locul cel mai important îl deține hiperinsulinemia, expresie a sporirii insulinosecreției precum și a creșterii rezistenței periferice la insulină.

Inhibiția eliberării de insulină poate constitui un tratament potențial în obezitate. În acest scop, s-a recomandat folosirea unei tiazide nediuretice (Diazoxid), care inhibă eliberarea insulinei la nivelul pancreasului sau somatostatina și analogi ai acesteia, care suprimă secreția unor hormoni hipofizari, pancreatici și gastrointestinali (6).

Printre alte tratamente mai importante în obezitate menționăm psihoterapia și tratamentul chirurgical.

Psihoterapia individuală sau „în grup“ este parte integrantă a tratamentului complex al obezității, indispensabilă în toate stadiile de tratament. Prin acest procedeu se urmărește relaxarea bolnavului și restabilirea tonusului său nervos, pentru a-și recăpăta calmul fizic și psihic.

Tratamentul chirurgical al obezității include 2 tipuri de intervenții:

— scurtcircuitări ale unor segmente ale tubului digestiv;

— intervenţii estetice.

Scurtcircuitarea unor segmente ale tubului digestiv urmăreşte crearea unui sindrom de malabsorbţie, păstrînd posibilitatea de a restabili circuitul digestiv normal în caz de tulburări secundare accentuate.

S-au propus şi efectuat 3 feluri de şunturi: jejunocolice, jejunoileale şi gastrofundice („gastric by-pass“).

Intervenţiile pentru scurtcircuitarea intestinului au fost indicate la marii obezi care nu se pot trata prin mijloace dietetice şi la cei cu complicaţii avansate: sindrom Pickwick, hipertensiune arterială etc. Părerile diverşilor autori asupra oportunităţii acestor intervenţii sînt optimiste, negative sau îndoielnice.

Aceste intervenţii nu trebuie excluse, dar nici indicate cu uşurinţă. Întrucît riscurile complicaţiilor sînt mult mai mari în caz de scurtcircuitare jejunocolică, se recomandă eventual numai scurtcircuitarea jejunoileală, soldată cu urmări mai puţin severe (8).

Scurtcircuitările fiind intervenţii antifiziologice, cazurile vor fi foarte bine triate şi investigate, intervenţia recomandîndu-se în obezităţile monstruoase, la obezi sub 40 ani, deseori cu complicaţiile menţionate, la care nu se poate sconta un rezultat satisfăcător prin tratamentul medical. Dată fiind gravitatea complicaţiilor hepatice în timp, credem că este necesară investigaţia atentă hepatică preoperator şi renunţare la intervenţie la obezii cu modificări avansate hepatice sau la cei consumatori de alcool. Aceşti mari obezi fac intervenţia chirurgicală destul de dificilă, motiv pentru care aceasta se va efectua de către chirurgi avizaţi, în mari centre chirurgicale prevăzute cu toate mijloacele moderne de anestezie şi reanimare.

Intervenţiile estetice se fac pentru corectarea unor depozite grăsoase pe care cura de slăbire nu le poate rezolva, ci chiar le accentuează. Este vorba de intervenţii pentru corectarea macromastiei, lipomatozei trohanteriene, diastazei drepţilor abdominali şi, mai ales, pentru ablaţia unui sorţ abdominal proeminent.

Bolnavii care solicită sau care primesc indicaţia pentru astfel de intervenţii corectoare trebuie să cunoască faptul că acestea nu constituie un tratament de fond al bolii şi nu-i scutesc de disciplina regimului pre- şi postoperator. Intervenţiile se fac după o susţinută cură de slăbire, dar cu o raţie proteică suficientă pentru a reduce complicaţiile postoperatorii.

BIBLIOGRAFIE — Obezitatea. Tratament.

1. **Dumitrescu C.** — Cum tratăm excesul şi deficitul ponderal, Ed. Medicală, Bucureşti, 1974.
2. **Apfelbaum M., Boudon P., Lacatis D., Nillus P.** — Effets métaboliques de la diète protéique chez 41 sujets obèses, Presse méd., 1970, 78, 1917.
3. **Bolinger K., Lukert B. P., Brown R. W., Guevara L., Steinberg R.** — Metabolic balance of obese subjects during fasting, Arch. Int. Med., 1966, **118**, 3.
4. **Dumitrescu C., Mihalache N.** — Modificări umorale lipidoprotidice în cura de slăbire la obezi, Studii şi Cerc. Endocrinol., 1968, **5**, 417.

5. **Bray G. A.** — Definition, measurement and classification of the syndromes of obesity, Int. J. of Obesity, 1978, 2, 99.
6. **Sullivan A. C., Comai K.** — Pharmacological treatment of obesity, Int. J. Of. Obesity, 1978, 2, 167.
7. **Dumitrescu C.** — Alimentaţia şi ateroscleroza: realităţi limite, perspective, Raport, VIII Simp. „Zilele de diabetologie“ Alba-Iulia, 1982.
8. **Bernstein R. S., Van Itallie B.** — An overview of therapy for morbid obesity, The Surgical Clinics of N. Amer., 1979, 59, 6, 985.
9. **Garrow J.** — Energy balance and obesity in man, Elsevier North Holland Biomedical Press, 1978.
10. **Munro J. F.** — The treatment of obesity, MTP. Press Limited, 1979.
11. **Berger, M. et al.** — Gesundheitsrisiken den Fettsucht, Ther. Woche, 1984, 29, 4316—4321.

CAPITOLUL XI

VITAMINELE

TULBURĂRI PRIN CARENȚĂ ȘI SUPRADOZAJ

H*ipovitaminozele* (căci de carențe totale nu se mai poate vorbi astăzi decît în cazuri excepționale) sînt încă destul de frecvente și adesea greu de diagnosticat datorită simptomatologiei lor necaracteristice.

Carențele de aport sînt destul de greu de stabilit, conținutul însuși în vitamine al diferitelor alimente variind între alimentele proaspete și cele preparate. De asemenea, intervalul de timp dintre producere și consum, dar mai ales tehnologia alimentară, modifică considerabil conținutul în vitamine al alimentelor. Dificultăți apar și din studiul diferitelor tabele care prezintă conținutul în vitamine al alimentelor, tabele care apar în ediții succesive modificate și care deci nu sînt superpozabile, precum și din caracteristicile solului, apei etc. ale zonei analizate, care determină și variații regionale ale conținutului în vitamine al alimentelor.

În fine, există încă categorii reale de carențați: emigranții, o bună parte din populația lumii a treia, vîrstnicii, bolnavii cu regimuri alimentare stricte, carențate, de lungă durată, sindroamele malabsorbtive (care interesează în primul rînd absorbția de vitamine liposolubile). La situațiile patologice citate, mai trebuie adăugate tulburările care țin de stocarea vitaminelor (hepatopatii, etilism); anumite regimuri hiperglucidice care cer un aport crescut al unor vitamine, ca și situațiile survenind în anumite condiții medicale ori chirurgicale; la acestea trebuie adăugate carențele induse de consumul anumitor medicamente (izoniazidă, anticonvulsivante, antimetaboliți, contraceptive orale).

Criteriile de diagnostic ale hipovitaminozelor sînt însă greu de sesizat, datorită nespecificității simptomelor, dozarea directă a nivelului vitaminelor (în ser, plasmă, sînge total, celule sanguine etc.) fiind adesea singura care permite stabilirea exactă a parametrilor suferinței.

Pentru vitaminele care fac parte din structura unor enzime, diagnosticul poate fi evocat și de modificările indirecte (perturbări hematologice pentru carența de acid folic, vitamina B_{12}; perturbări ale metabolismului fosfocalcic pentru vitamina D; creșterea piruvicemiei pentru tiamină; excreția de acid xanturenic pentru piridoxină.

Dintre situațiile la care se asociază mai frecvent carențele vitaminice sînt de menționat:

— Rahitismul la copilul mic, afecțiune care există încă, deși a diminuat considerabil odată cu instituirea profilaxiei în masă. Vitamina D joacă rolul principal.

— Perioada de gestație și alăptare pare a fi o altă situație care necesită consum sporit de vitamine, în asemenea perioade putînd apărea fenomene hipovitaminozice (în cazul în care nu se face la timp suplimentarea vitaminică).

— Contraceptivele diminuă concentrația acidului ascorbic plasmatic și eritrocitar; de asemenea, se înregistrează un deficit de piridoxină la 40—50% dintre femeile care iau contraceptive orale, deficit pentru a cărui corectare este nevoie să se administreze doze de 20—40 mg piridoxină pe zi (Debry și colab.).

— Etilismul cronic este adesea însoțit de deficit vitaminic în special din grupul B (B_1, B_2, B_{12}, acid folic), dar și de deficit de acid pantotenic, vitamină PP, precum și vitamine liposolubile; este o stare în care hipovitaminoze variate și complexe, adesea infraclinice, însoțesc sau uneori preced complicații hepatice și neurologice grave (Lumeng și colab.). Prevalența hipovitaminozelor poate atinge 38—80% dintre acești pacienți.

— Fumătorii mari sînt și ei, în proporție de la 1 la 2, carențați parțial în vitamina C.

— O altă categorie de carențați în vitamine este constituită de persoanele vîrstnice. În general, ascorbinemia reprezintă la aceștia valori de numai 1/3 din concentrația de la indivizii sănătoși. Carența de vitamină B_1 este prezentă la 35—80% dintre vîrstnici, procentele cele mai mari fiind înregistrate în colectivitățile de vîrstnici. Aportul alimentar de vitamine A și D este de asemenea redus la aproximativ 40% dintre aceștia, de vitamină B_2 la aproximativ 80%, de vitamină C la aproape 90%, valoare egală cu cea a vitaminei B_6.

— Diabeticii au în general o carență de vitamină B_1 de 11—12%, de 5—6% de vitamină B_2 și de 10% de vitamină C. Se pare că hipoglicemiantele orale duc la creșterea procentului celor subcarențați vitaminic (Debry și colab.), dar trebuie ținut seama că în această grupă intră diabeticii obezi, care prin însăși obezitatea pe care o prezintă au un anumit deficit vitaminic.

— Indivizii suferind de afecțiuni digestive diverse prezintă, în raport cu afecțiunea respectivă, subcarențe vitaminice în proporții, care variază între 10 și 54%.

La cirotici, procentul subcarențelor vitaminice variază între 27 și 31% pentru vitamina B_1, 11—15% pentru vitamina B_2 și 5—16% pentru vitamina B_6. O proporție sensibil egală înregistrează hipovitaminoza C.

— În fine, regimul alimentar al anumitor afecțiuni conduce la hipovitaminoze care privesc majoritatea acestor nutrienți (regimurile sărace în grăsimi sînt în general carențate în vitamina E). Există însă și situația inversă, în care aportul crescut de acizi polinesaturați introduși în scop terapeutic, cer un aport sporit de vitamină E pentru a se putea menține raportul vitamină E/acizi grași polinesaturați la valoarea optimă de 0,6 (Harris și colab.).

Prescrierile exagerate de vitamine sînt nu numai inutile; uneori sînt periculoase și totdeauna inutil costisitoare.

Din nefericire, supradozarea în administrarea unora dintre vitamine duce la instalarea unei patologii adesea redutabile (J. Duchier).

Intoxicația acută cu vitamină A se instalează după administrarea a 300 000—400 000 U.I. la copii ori 1 000 000 U.I. la adult.

Intoxicația cronică cu vitamină A apare după administrarea prelungită de 10 000—30 000 U.I. pe zi la copii sau 60 000—300 000 U.I. la adult.

Prevenirea intoxicației cu vitamină A se face prin nedepășirea dozei de 5 000 U.I. pe zi și administrarea ei în cure limitate, repetate la nevoie după o pauză de 4—6 săptămîni.

Acidentele supradozării vitaminei D sînt cele mai frecvente și în creștere.

Doze repetate de 100 000 U.I. la adult și de 4 000 U.I. la copil pot duce la apariția semnelor de hipervitaminoză. Hipercalcemia care se instalează duce la apariția cefaleei, asteniei, precum și a unor tulburări de caracter; poate apărea somnolență, sete accentuată, grețuri și vărsături, la care se asociază hipertensiune arterială moderată.

Oprirea administrării de vitamină duce la dispariția tulburărilor digestive în 1—2 săptămîni, dar semnele generale și hipertensiunea arterială pot dura cîteva luni. În afară de întreruperea administrării vitaminei D, trebuie redus și aportul de calciu. Cînd hipercalcemia este foarte mare, se administrează calcitonină (4 U.I./kgcorp și pe zi în 2—4 injecții) asociată corticoterapiei (prednison, 1—2 mg/kgcorp) și chiar chelatori calcici.

Accidentele supradozării vitaminei K, practic necunoscute pînă în 1955, constau în instalarea unui icter (la nou-născut și prematur), adesea sever, consecutiv administrării de vitamină K sintetică în doză mare (10—30 mg) pe cale parenterală. Icterul apare în general la prematuri cu deficit genetic de G-6-P-D. Tabloul clinic este de icter hemolitic cu anemie. Cînd bilirubinemia depășește 180 mg/l, exsanguinotransfuzia rămîne singurul mod real de tratament.

Accidentele supradozării vitaminei B_1 sînt rare; administrată *per os* poate produce urticarie, prurit, dispnee, coriză spasmodică. Administrată intravenos, poate duce la accidente foarte grave, uneori mortale, prin colaps, adesea ireversibil.

Vitamina B_{12} produce rar accidente prin supradozare, deși s-au descris chiar cazuri mortale legate de administrarea de doze enorme (5—20 mg). S-a descris apariția unui șoc anafilactic însoțit de rash, edem al feții și tulburări respiratorii, fenomene care cedează la corticoizi și antihistaminice. Fenomenele alergice care pot apărea sînt rareori consecința cobaltului existent în molecula de vitamina B_{12}, mai frecvent fiind produs de anumite impurități sau de agentul conservant în care este înfiolată vitamina. Alte accidente severe sînt hipokaliemiile și mai ales accelerarea evoluției unor tumori maligne, ceea ce restrînge administrarea acestei vitamine.

Cunoștințele actuale despre vitamine s-au îmbogățit și prin studiul rolului lor în metabolismele organismului. Ceea ce frapează îndeosebi este evidențierea unora dintre ele ca participante la mecanismele imunitare ale organismului. Capitolele consacrate fiecărei vitamine aprofundează aspecte ale acestei intervenții importante.

În fine, participarea unor vitamine la mecanismul de protecție vasculară (rol antiaterosclerotic, interacțiunea cu prostaglandinele) (în special vitaminele C și E), ca și în metabolismul unor tumori (vitamina B_{12} și C) crește interesul studiului lor. Aceste micronutriente revin astfel în actualitate ca elemente esențiale ale vieții, protecției unor mecanisme și organe, creșterii puterii de apărare antiinfecțioasă, protecției antiaterogene etc. De asemenea se conturează tablouri clinice ale supradozării datorită utilizării lor adesea abuzive.

BIBLIOGRAFIE — Vitaminele. Tulburări prin carență și supradozaj

1. **Duchier J.** — Effets indésirables des vitamines, Rev. Prat. Paris, 1981, **31,** **37—44.**
2. **Debry A., Lémoine A., Le Devehat** — État actuel des carences vitaminique en France, Rev. Prat. Paris, 1981, **31,** 57—62.
3. **Perlemutter L.** — La vitaminothérapie à doses pharmacodynamiques, Rev. Prat. Paris, 1981, **31,** 63—68.
4. **Le Boulanger J.** — Prescriptions vitaminiques dans les états de carence, Rev. Prat. Paris, 1981, 31, 69—76.
5. **Herbert V.** — The vitamin crase, Arch. Int. Med., 1980, **140,** 173—176.
6. **Bonjour J. P.** — Vitamins and alcoholism. II. Folates and vitamin B_{12}, Internat. J. Vit. Nutr. Res., 1980, **50,** 96—121.
7. **Hines J. D.** — Hematologic abnormalities involving vitamin B_6 and folate metabolism in alcoholic subjects, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1975, **252,** 316—326.
8. **Debry G., Salkeld R. M., Bermond P.** — Contraceptifs oraux et carrence en pyridoxines, Concours Med., 1980, **102,** 3 869—3 879.
9. **Lumen G. L., Li T. K.** — Vitamin B_6 metabolism in chronic alcohol abuse, J. Clin. Invest., 1974, **53,** 693—704.
10. **Wu A., Chanarin I., Slavin G., Levi A. J.** — Folate deficiency in the alcoholic: its relationship to clinical haematological abnormalities liver disease and folate stores, Br. J. Haemat., 1975, **29,** 469—478.
11. **Harris P. L., Embree N. D.** — Quantitative consideration of the effect of polyunsaturated fatty acid content on the diet upon the requirements for vitamin E, Am. J. Clin. Nutr., 1963, **13,** 385—392.
12. **Bell E. F., Filler L. J. jr.** — The role of vitamin E in the nutrition of premature infants, Am. J. Clin. Nutr., 1981, **34,** 414—422.
13. **Beisel W. R.** — Single nutrients and immunity, Am. J. Clin. Nutr., 1982, suppl. 35, 422—428.

VITAMINA A

Molecula vitaminei A și a numeroșilor compuși înrudiți este alcătuită din trei unități principale: un grup terminal ciclic, un lanț secundar polienic și un grup polar final (Fig. XI.1). Vitamina A_1 (retinolul) este o aldehidă; acidul retinoic (o altă formă activă a vitaminei A) este un alcool (gruparea terminală CH_2OH din retinol devine aici COOH); vitamina A_2 posedă în gruparea ciclică două duble legături. Fiecare din unitățile principale ale moleculei de vitamină A poate fi modificată, obținîndu-se un mare număr de retinoizi de sinteză: amide și esteri de retinol, esteri retinil, aldehide, eteri și amide și compuși cu variații în lanțul lateral.

Dintre compușii înrudiți, provitaminele A, se numără α-, β- și γ-carotenul. Din α-caroten (fig. XI.2) iau naștere prin scindare două molecule de vitamină A; din β- și γ-caroten numai cîte o moleculă de vitamină A.

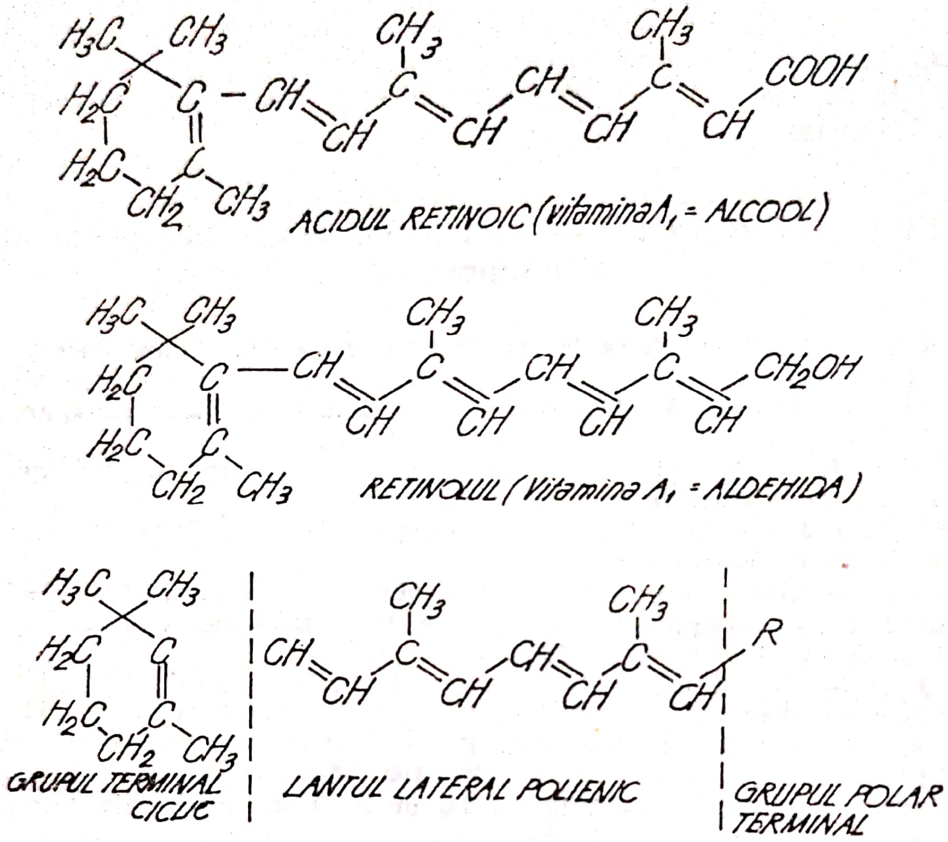

ACIDUL RETINOIC (vitamina A, = ALCOOL)
RETINOLUL (Vitamina A, = ALDEHIDA)
GRUPUL TERMINAL CICLIC
LANTUL LATERAL POLIENIC
GRUPUL POLAR TERMINAL

Fig. XI.1 — Structura chimică a principalilor componenți ai grupului vitaminei A.

Vitamina A și carotenii sînt substanțe solubile în grăsimi, insolubile în apă și ușor oxidabile. În absența oxigenului, sînt structuri stabile în acizi, baze și la căldură.

Dozarea vitaminei A se face spectrofotometric (vitamina A la 328 nm, carotenii la 450 nm), colorimetric, cromatografic sau biologic (testul de creștere pe șobolani deficienți în vitamină A).

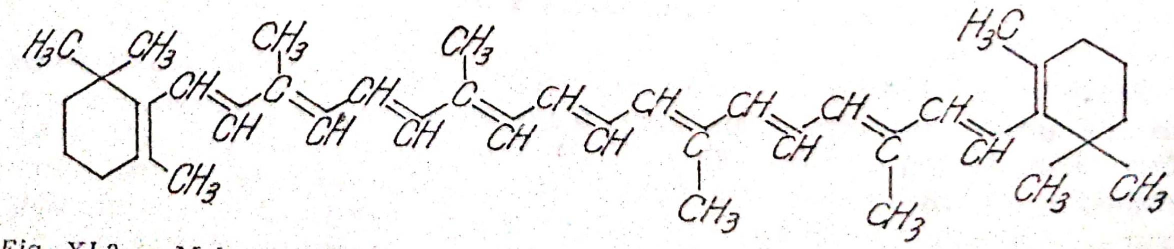


Fig. XI.2 — Molecula de β-caroten ($C_{40}H_{56}$): conține 8 unități izoprenice și 11 duble legături conjugate, cu conformație trans.

Vechea notație folosea unitatea internațională (U.I.) care corespunde la 0,344 µg all — trans-acetat de vitamină A_1, sau la 0,300 µg all — trans-vitamină A_1.

Biogeneză și răspîndire. Carotenii sînt sintetizați în plantele superioare, în alge și bacterii fotosintetice, găsindu-se în concentrații mari în cloroplaste. Acetatul este convertit prin condensare și decarboxilare în izopentenilpirofosfat, din care ia naștere prin condensare un terpenilpirofosfat cu 20 atomi de carbon. Prin condensare, acesta dă naștere unui precursor carotenoid cu 40 atomi de C. Diferiți caroteni apar prin dehidrogenare, ciclizare, izomerizare, hidratare și hidroxilare.

Cantități importante de provitamină A (β-caroten și alți carotenoizi activi) se găsesc în părțile verzi ale multor vegetale (spanac, urzici, lobodă), precum și în fructele și legumele pigmentate (piersici, caise, cireși, fragi, căpșuni, morcovi, ardei, roșii etc.).

Carotenoizii vegetali sînt din punct de vedere chimic hidrocarburi cu 40 atomi C, legați între ei prin legături simple sau duble, avînd o secvență regulată. Scindarea oxidativă a carotenoiziior, în urma căreia este formată molecula de vitamină A, are loc în mucoasa intestinului subțire.

Vitamina A ca atare se găsește în produse animale: lapte, unt, gălbenuș de ou, ficat și ulei de pește.

Absorbție și metabolism. Dietele de tip european conțin 2—3 mg vitamină A, din care aproximativ jumătate este adusă sub formă de provitamină (caroteni).

Vitamina A și carotenii sînt absorbiți în organism la nivelul intestinului subțire. Esterii vitaminei A sînt hidrolizați în lumenul duodenului de către esterazele din sucul pancreatic. Atît vitamina A, cît și carotenii se absorb numai în prezența grăsimilor alimentare. De aceea în tulburările de resorbție a grăsimilor de tip sprue, boală fibrochistică a pancreasului, limfoame ori lipodistrofia intestinală (boala Wipple), ciroză hepatică, icter mecanic, este foarte probabil să apară o hipovitaminoză A, nu de origine alimentară, ci digestivă. Bila este indispensabilă pentru absorbția carotenilor, dar nu și a vitaminei A.

În peretele duodenului și jejunului, carotenii sînt scindați, eliberînd molecula de vitamină A. Transportul în canalele limfatice (unde apar după 2—3 ore de la ingestie) se face sub formă esterificată cu acidul palmitic.

O parte din carotenii alimentari se absorb în organism ca atare, restul eliminîndu-se prin fecale. Dacă aportul de caroteni este mare, o parte a acestora este depozitată în țesutul adipos. Apare astfel *xantodermia* caracterizată prin colorația roșietică-gălbuie mai ales a palmelor, tălpilor, nasului și obrajilor. Spre deosebire de icter, scleroticele nu sînt interesate.

Concentrația plasmatică maximă a vitaminei A se înregistrează la cca 4 ore după administrarea ei orală. Valorile medii normale în ser sînt de 324 µg‰ vitamină A și de 850 µg‰ caroten. În ser, vitamina A se găsește în proporție de 90% ca alcool și de 10% ca ester. Dimpotrivă, în laptele matern 90% din vitamina A se află sub formă de ester.

Vitamina A circulă în sînge legată de o proteină cărăuș specifică, avînd un timp de înjumătățire de cca 12 ore. Ea este sintetizată în ficat, avînd o greutate moleculară de aproximativ 20 000 daltoni. Această proteină leagă deopotrivă retinolul și acidul retinoic. Ultimul poate fi transportat și de albuminele plasmatice (9). Sinteza proteinei de legare a retinolului pare a fi dependentă de concentrația normală de zinc (10), suplimentarea acestuia putînd influența concentrația plasmatică a vitaminei A (7).

Vitamina A este stocată în ficat în cantități suficiente pentru a acoperi nevoile individului pe o perioadă ce poate depăși un an. Stocarea se face sub formă de palmitat (90%) și mai puțin (10%) sub formă de aldehidă sau alcool.

Ficatul are o mare capacitate de stocare a vitaminei A (pînă la 300 μg/g țesut), fără a modifica concentrația sa plasmatică. Șobolanii la care s-au administrat doze mari de vitamină A își pot crește de 50 de ori depozitele hepatice, în timp ce concentrația plasmatică nu crește cu mai mult de 10%. Dimpotrivă, în condiții de carență, deși depozitele hepatice se reduc treptat, concentrația plasmatică este numai puțin modificată (9). Rezervele hepatice scad rapid în infecții, intoxicații sau stări febrile.

Funcție. Vitamina A este indispensabilă vieții, creșterii normale, proceselor vizuale și de reproducere. În absența vitaminei A, animalele mici încetează să crească și cu timpul mor. Este implicată, de asemenea, în menținerea viabilității epiteliilor diferențiate și a secreției mucoase. Vitamina A poate contracara efectele unor agenți carcinogenetici atît *in vitro*, cît și *in vivo* (2).

Vitamina A nu poate fi sintetizată în organism și de aceea trebuie luată din alimente, fie ca alcool sau ester al vitaminei A, fie sub formă de provitamină (în special β-caroten).

Produșii metabolici cei mai importanți sînt: esterii vitaminei A (forma de stocare în ficat), retinolul (aldehida vitaminei A), care ca izomer 11-cis este necesar funcției vizuale și acidul retinoic.

Acidul retinoic prezintă activitatea biologică selectivă a vitaminei A. Astfel, șobolanii care sînt menținuți pe diete deficiente în vitamină A suplimentate cu acid retinoic devin orbi și sterili, dar prezintă o stare generală bună și un ritm de creștere normal. Acidul retinoic diferă de alți compuși cu activitate de tip vitamină A prin aceea că nu poate fi transformat în retinol.

Modul de acțiune al vitaminei A în ciclul vizual a fost elucidat de Wald (11). S-a precizat că vederea crepusculară este mediată de *rodopsină* numită și purpură vizuală, prezentă în bastonașele retiniene. Rodopsina este o proteină conjugată (opsină+retinen) capabilă să absoarbă radiațiile în ultraviolet (350 nm) și în vizibil pînă la maximum 500 nm. Retinenul din rodopsină este aldehida corespunzătoare retinolului (11-cis-retinen). Senzația de lumină ia naștere prin absorbția cuantelor luminoase (sub 500 nm) de către rodopsină. În acest proces, rodopsina se descompune în opsină și retinen cu structură trans (all-trans). Ea poate trece din nou în forma 11-cis-retinen, care unindu-se cu opsina resintetizează rodopsina. Refacerea rodopsinei are loc lent, la întuneric, în structurile profunde ale bastonașelor, unde nu pătrunde lumina. Reacția este mediată de retinenizomerază. O parte din retinen este redus sub influența unei dehidrogenaze alcoolice (dependentă de $NADH_2$) transformîndu-se în vitamină A (all-trans-retinol), care trece în sînge. All-trans-retinolul poate fi convertit la nivelul ficatului în 11-cis retinen (fig. XI.3).

Retinolul poate să îndeplinească toate funcțiile cunoscute ale vitaminei A. Există însă discuții privind rolul acidului retinoic. El poate substitui retinolul în promovarea creșterii și în diferențierea epitelială, fiind considerat chiar metabolitul activ. Totuși, el nu poate înlocui retinolul și retinalul în procesul de reproducere și în funcția vizuală, deoarece nu poate fi redus în 11-cis-retinen (2).

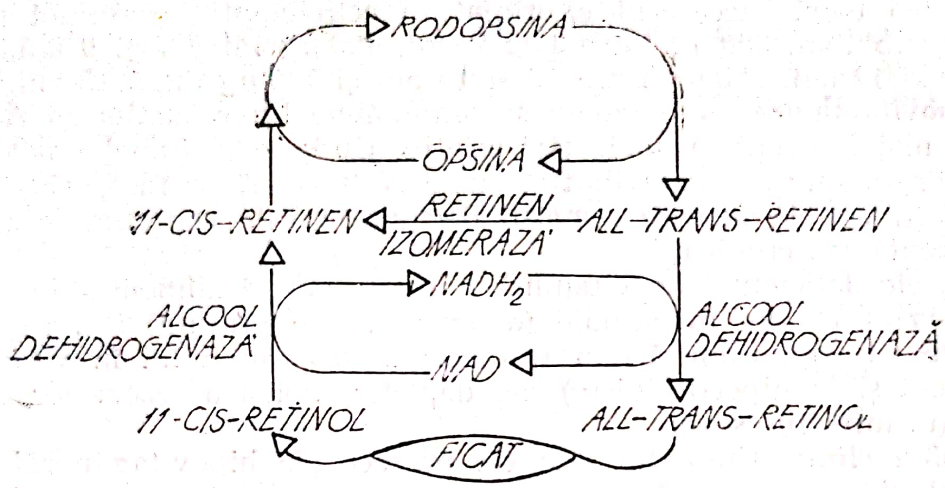


Fig. XI.3 — Procesele biochimice implicate în mecanismul vederii.

Vitamina A este necesară stabilității membranelor lipoproteice celulare și subcelulare, prin influența pe care o exercită asupra reacțiilor glicoziltransferazei. Sînt astfel influențate fosforilarea retinolului, glicozilarea retinilfosfatului și transferul monozaharidelor la glicoconjugații specifici din membranele celulare. Efectul specific al vitaminei A asupra compușilor de la suprafața celulelor poate influența procesul de diferențiere tisulară. În interiorul celulelor au fost identificate proteine specifice de legare atît a retinolului, cît și a acidului retinoic. Întrucît aceste proteine de legare sînt controlate independent, se sugerează că retinolul și acidul retinoic pot avea un rol diferit în reglarea creșterii și diferențierii. Odată legați de proteinele celulare specifice, cei doi compuși sînt transportați la nivelul nucleului celular unde se leagă de cromatină, afectînd expresia genei printr-un mecanism asemănător cu cel exercitat de hormonii steroizi (2). Dealtfel, vitamina A influențează secreția de hormoni steroizi printr-un mecanism insuficient cunoscut (5).

Rolul vitaminei A în menținerea stabilității membranelor mitocondriale și lizozomale, poate fi în relație cu participarea lor în reacțiile de glicoziltransferază și în metabolismul glicoproteic (3; 8; 9). S-a putut demonstra că retinolul poate intra în structura normală a unor formații celulare importante pentru metabolismul celular.

Necesarul zilnic. Recomandările O.M.S. privesc exprimarea nevoilor în vitamină A sub formă de retinol. Unitatea internațională, încă folosită în unele țări, este echivalentă cu 0,3 μg retinol (0,344 μg acetat de retinol) sau cu 0,6 µg β-caroten. Carotenii acoperă aproximativ jumătate din echivalentul total de retinol din dietele de tip occidental.

Prin definiție, 1 µg de echivalent de retinol înseamnă 1 µg retinol, 6 µg de β-caroten ori 12 µg din alți carotenoizi biologic activi.

Aportul recomandat de vitamină A este de 750 µg retinol pentru bărbații și femeile adulte (1 000 µg în cursul sarcinii și 1 200 µg în perioada de lactație).

Pentru copii, necesarul exprimat în echivalenți de retinol este de 450 µg sub 1 an, 300 µg între 1 și 7 ani, 400 µg între 7 și 9 ani, 575 µg între 9 și 12 ani, 725 µg între 12 și 15 ani și 750 µg după 15 ani.

Hipovitaminoza A. Semnele și simptomele hipovitaminozei A se întîlnesc mai frecvent în unele țări asiatice (Indonezia, India) sau africane, fiind considerate ca un atribut al subdezvoltării. Apar în special la copii malnutriți cronic, la care factorul declanșant este reprezentat de o infecție acută sau cronică.

Cauzele deficienței de vitamină A sînt: aportul alimentar insuficient, afectarea absorbției intestinale (dependentă de grăsimi) sau depozitării hepatice (ciroze), tulburări în transformarea carotenului în vitamină A (în diabet și în hipertiroidism) sau depleția rapidă a rezervelor organismului (în infecțiile severe).

Tablou clinic. Unul din semnele precoce ale hipovitaminozei A este hemeralopia, care se datorează lipsei de regenerare a rodopsinei, implicată în procesul vederii. Tulburarea poate fi depistată precoce cu ajutorul unui adaptometru, într-o perioadă în care subiectul nu acuză nici o tulburare subiectivă.

Cînd hipovitaminoza A este marcată, pot fi întîlnite modificări multiple. Tulburările *oculare* sînt frecvente și cuprind: xeroza epitelială a conjunctivei bulbare și palpebrale, keratomalacia (eroziuni corneene, ducînd pînă la prolaps irian și pierderea cristalinului) și xeroftalmia datorată modificării epiteliului glandelor lacrimale. Se întîlnesc destul de frecvent șalazioane recurente, opacifieri ale cristalinului, și îngustarea cîmpului vizual pentru albastru-galben.

Tulburările *cutanate* cuprind hiperkeratoze și parakeratoze, scăderea secreției sudorale, keratoza pilară a fețelor externe ale brațelor, apariția de comedoame și încărunțirea precoce a părului.

Tulburările *digestive* constau în pierderea luciului mucoasei bucale, tulburări în creșterea dinților, stomatită angulară, hipoaciditate gastrică, diaree.

Tulburările *urogenitale* sînt reprezentate de descuamare excesivă a epiteliului bazinetului, ureterului și vezicii, uretrită nespecifică, modificări degenerative ale canaliculelor seminale și ale epiteliului germinal, defecte în procesul de reproducere (scăderea instinctului sexual, tulburări în fecundarea și implantarea oului).

Tulburările *hematologice* se rezumă la apariția unei anemii, datorată probabil unei alterări a membranei eritrocitare, însoțite de hiposideremie și de creșterea depozitelor splenice de fier (4).

Profilaxia hipovitaminozei constă în asigurarea unei diete echilibrate, cu suficiente cantități de provitamină A și vitamină A pentru a acoperi nevoile zilnice și a menține depozitele hepatice fiziologice. Sursele cele mai valoroase de vitamină A sînt untul, gălbenușul de ou, ficatul și uleiul de pește. Carotenii (provitamina A) se găsesc în plantele verzi, legumele și fructele colorate.

În unele zone geografice (Africa, Asia), unde alimentația nu poate asigura aportul optim, este necesară fortifierea alimentelor cu vitamină A. Margarina este frecvent fortifiată cu vitamină A, întrucît ea înlocuiește untul, una din sursele principale ale acestei vitamine. De asemenea, vitamina A trebuie adăugată laptelui ecremat, ecremarea înlăturînd cea mai mare parte a vitaminei A.

Atît retinolul cît și carotenoizii pot fi distruși prin expunerea la oxigen, în special la temperaturi înalte. În condiții normale de păstrare și prelucrare culinară a alimentelor, pierderile de retinol ori caroten sînt mici și pot fi neglijate.

Hipervitaminoza A. Administrarea unor doze mari de vitamină A la animal duce la apariția unor procese osteoporotice cu fracturi spontane, leziuni degenerative hepatice, renale și testiculare, hemoragii intestinale, hipertrofii ale glandei tiroide. Ulterior, animalele slăbesc și mor.

La om, administrarea unor doze mari de vitamină pură, precum și după consumarea de ficat de urs polar (extrem de bogat în vitamină A), se înregistrează o stare de excitație, cefalee, amețeli, vărsături, somnolență, inapetență, pierdere ponderală și hepatosplenomegalie. Acestea din urmă se datoresc unui proces de degenerescență grasă.

Retinoizii de sinteză. Utilizarea farmacologică a unor substanțe înrudite cu vitamina A, obținute sintetic, a căpătat o largă răspîndire în dermatologie și oncologie (2; 6).

Din prima generație de retinoizi, cel mai util pentru clinică s-a dovedit a fi acidul 13-cis-retinoic. A doua generație de retinoizi a apărut prin schimbarea grupului terminal ciclic al acidului retinoic cu alte structuri ciclice (benzen, ciclopentani sau heterocicli). A treia generație de retinoizi constă în analogi cu diferite forme de ciclizare incluzînd în mod deosebit lanțul lateral polien. Ei sînt activi terapeutic în doze mici.

Pînă în prezent au fost sintetizați și testați peste 1 500 retinoizi (2). Activitatea lor a fost apreciată prin criteriul regresiei papilomului, a hipervitaminozei A și a indexului terapeutic (tabelul XI.I).

Tabelul XI.1

Indicatorii terapeutici ai unor retinoizi

(după Bollag, 2)

Compusul	Doza (mg/kg) producînd		
	Hipervitaminoza A	Efect antipapilomic	Index terapeutic
Tretinoin	80	400	0,2
Izotretinoini	400	800	0,5
Etretinat	50	25	2,0
Esterul etil-aratinoid	0,1	0,05	2,0

Administrarea retinoizilor s-a dovedit eficientă în prevenirea apariției tumorilor experimentale cu sediu variabil: cutanate, gastrice, intestinale, pancreatice, bronhice, mamare, vezicale etc. Uneori s-a înregistrat chiar o regresie a proceselor tumorale (1).

Întrucît retinoizii influențează proliferarea și diferențierea epidermului, ei s-au dovedit utili în tratamentul multor afecțiuni dermatologice, dermatoze keratinizante, acnee severă, foliculite etc. Tratamentul cu etretinat poate produce în unele cazuri o ameliorare spectaculară a psoriazisului sever generalizat, refractar la alte tratamente.

Retinoizii au fost aplicați cu succes și în tratamentul unor tulburări precanceroase, în special de tip epitelial, ca de ex: metaplazia bronhică a fumătorilor sau recidiva tumorilor superficiale vezicale (1; 6).

BIBLIOGRAFIE — Vitamina A

1. **Alfthan O., Tarkkanen J., Gröhn P., Heinonen E., Pyrhönen S., Säilä K., Tigason R.** — Etretinate in prevention of recurrence of superficial bladder tumors. A double blind clinical trial, Eur. Urol., 1983, **9**, 6—9.
2. **Bollag W.** — Vitamin A and retinoids: from nutrition to pharmacotherapy in dermatology and oncology, Lancet, 1983, **1**, 860—863.
3. **De Luca L., Maestri N., Rosso G., Wolf G.** — Retinol glycolipids, J. Biol. Chem., 1973, **248**, 641—648.
4. **Hodge R. E., Rucker R. B., Gardner R. H.** — Vitamin A deficiency and abnormal metabolism of iron, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1980, **355**, 58—61.
5. **Jenga H. S., Murthy S. K., Ganguly J.** — The effect of vitamin A deficiency on the biosynthesis of steroid hormones in rats, Biochem. J., 1966, **99**, 138—145.
6. **Pochi P. E.** — Hormones, retinoids and acne (Editorial), N. Engl. J. Med., 1983, **308**, 1 024—1 025.
7. **Shingwekar A. G., Mohauram M., Reddy V.** — Effect of zinc supplementation on plasma levels of vitamin A and retinol-binding protein in malnourished children, Clin. Chem. Acta, 1979, **93**, 97—100.
8. **Smith F. R., Goodman D. S., Zaklama M. și colab.** — Serum vitamin A, retinol-binding protein, and prealbumin concentration in proteincaloric malnutrition, Am. J. Clin. Nutr., 1973, **26**, 973—981.
9. **Smith E. J., Milch P. O., Muto Y., Goodman D. S.** — The plasma transport and metabolism of retinoic acid in the rat, Biochem J., 1973, **132**, 821—827.
10. **Smith J. C.** — The vitamin A-zinc connection: a review, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1980, **355**, 62—75.
11. **Wald G.** — Molecular basis of visual function, Science, 1968, **162**, 230—239.

VITAMINA B_1 (TIAMINA)

Tiamina are în structură un inel pirimidinic și un radical de tiazol unite printr-o punte metilenică.

Vitamina este sintetizată de plante și microorganisme, inclusiv de cele din tractul gastrointestinal. Tiamina este absorbită din alimente fie printr-un proces de transport activ, fie prin difuziune pasivă. Capacitatea de absorbție a intestinului este limitată la 5 mg B_1 în 24 ore. Depozitele normale însumează 25—30 mg, în majoritate sub formă de difosfat de tiamină. Jumătate din depozitele organismului sînt întîlnite în mușchii scheletici, iar restul în ficat, rinichi, cord, creier.

Tiamina este excretată în urină ca atare sau sub formă acetilată ca tiazolacetat sau acid pirimidincarboxilic.

Rolul metabolic al vitaminei B_1 este de coenzimă, pe care îl îndeplinește tiamindifosfatul. Reacțiile metabolice pe care le catalizează se caracterizează prin scindarea legăturilor C—C, cum ar fi decarboxilarea oxidativă a alfa-cetoacizilor sau reacţia de transketolare în şuntul pentozofosfatic. Trifosfatul de tiamină intervine în fixarea difosfatului de tiamină în diversele sale apoenzime.

Date recente par să implice tiamina în procesele de conducere neuronală, independent de funcţia sa metabolică, pe care o exercită sub formă de coenzimă.

Tiamina este regăsită în membranele axonilor; prin stimularea electrică a filetelor nervoase se produce hidroliza cu eliberare de di- şi trifosfat de tiamină.

Necesarul zilnic de vitamină B_1 este de 0,7—1 mg/zi, iar recomandările în cadrul unei diete echilibrate prevăd un aport între 1—1,5 mg/zi.

Vitamina este larg răspîndită în alimente, lipsind practic numai din zahărul rafinat, uleiurile vegetale şi grăsimile de provenienţă animală. În cereale, cantităţi mari de vitamină se găsesc în corticala bobului şi de aceea orezul decorticat este sărac în tiamină. În sursele vegetale, se găseşte sub formă chiar de tiamină, iar în ţesuturile animale apare sub formă de esteri fosfatici, care sînt desfăcuţi de fosfataza din intestin eliberînd vitamina liberă, resorbabilă.

Absorbţia vitaminei este influenţată de diverşi factori. Astfel, prelucrarea termică la peste 100° distruge un procent mare de vitamină B. Unele microorganisme din colon conţin enzime care scindează şi inactivează tiamina (tiaminaze), enzime întîlnite şi în peştele proaspăt, crustacee, scoici, alimente care cresc necesitatea de vitamină B_1. Creşterea porţiei de hidraţi de carbon în dietă măreşte de asemenea necesarul de tiamină. În acelaşi sens, acţionează sarcina, lactaţia, tireotoxicoza şi stările febrile.

Hipovitaminoza B_1. Instituirea experimentală a unei diete lipsite de tiamină determină instalarea progresivă, începînd din zilele a 9-a, a 10-a, a următoarelor manifestări: tahicardie, scăderea forţei musculare, reflexe osteotendinoase diminuate, neuropatie senzorială. Subiectiv, apare stare de rău, cefalee, greaţă, dureri musculare. Tulburările dispar în decurs de o săptămînă după administrarea tiaminei. Deficitul clinic este întîlnit sub formă endemică în ţările subdezvoltate, în care populaţia consumă aproape exclusiv orez decorticat şi alimente care conţin timinaze (peşte proaspăt).

Deficitul mai poate fi întîlnit la alcoolici şi într-o serie de stări clinice, cum ar fi realimentarea parenterală la denutriţi, după hemodializă sau dializă peritoneală, după administrare masivă de glucoză la indivizii cu depozite reduse de tiamină.

În dezvoltarea deficitului de vitamină B_1 se constată o scădere a activităţii transketolazei la nivelul eritrocitelor. Apariţia manifestărilor de carenţă tiaminică la alcoolici pare a fi condiţionată şi de un factor genetic, întrucît transketolaza din fibroblaştii cultivaţi de la bolnavii cu sindrom Wernicke-Korsakoff leagă difosfatul de tiamină numai cu o zecime din capacitatea întîlnită la subiecţii de control. Anomalia genetică este latentă atîta vreme cît dieta asigură un aport normal de tiamină, dar poate deveni manifestă în caz de aport deficitar.

În acest sens, este posibil ca şi beri-beri să depindă în parte de prezenţa unei erori înnăscute de metabolism.

Tablou clinic. Deficitul de tiamină determină manifestări cardiovasculare și neurologice cunoscute sub numele de beri-beri și sindrom Wernicke-Korsakoff.

În beri-beri se întîlnesc, izolate sau asociate, manifestări cardiovasculare și/sau polinevritice, iar sindromul Wernicke-Korsakoff se caracterizează prin suferință cerebrală.

Manifestările cardiovasculare au la bază trei tulburări fiziologice:

— vasodilatație periferică (deschiderea șunturilor metarteriolare), ceea ce produce un sindrom hiperkinetic, afectarea miocardului ventricular și retenție de sodiu și apă.

Sindromul hiperkinetic cu scăderea timpului de circulație, tahicardie, debit cardiac crescut, creșterea presiunilor de umplere în inima dreaptă, retenție de sodiu și edem, poate duce la asemenea creșteri ale travaliului ventriculilor încît apare hipertensiune pulmonară și arterială și, în final, insuficiență cardiacă.

Există o formă acută, cardiovasculară, de beri-beri în care insuficiența cardiovasculară severă are la bază în special leziunile miocardice. Administrarea de tiamină ameliorează de obicei rapid sindromul hiperkinetic prin închiderea șunturilor, nu însă și starea funcțională a miocardului; astfel se poate instala insuficiența cardiacă cu debit scăzut.

Manifestările neurologice îmbracă de asemenea trei tipuri de sindroame: neuropatia periferică, encefalopatia Wernicke și sindromul Korsakoff.

Neuropatia se manifestă prin afectarea simetrică a funcției senzoriale, motorii și reflexe și nu poate fi deosebită cert de neuropatia alcoolică.

Simptomele cerebrale constau în apariția progresivă a vărsăturilor, nistagmusului, parezei dreptului extern cu oftalmoplegie (diminuă nistagmusul), însoțite de febră, ataxie, dezorientare și stare confuzivă, care pot progresa pînă la comă și moarte. Prin administrarea de tiamină, manifestările de encefalopatie Wernicke se ameliorează, dar pot persista manifestări generate de sindromul Korsakoff, caracterizat prin amnezie retrogradă, scăderea capacității de a învăța, confabulație, persistența la jumătate din bolnavi a nistagmusului și la o treime din ei a ataxiei.

Diagnosticul carenței de tiamină bazat pe măsurarea tiaminei în sînge sau în urină (sau a metaboliților acesteia) tinde a fi în prezent înlocuit de măsurarea transketolazei eritrocitare. Orice creștere peste 15% a activității transketolazei eritrocitare indusă de adăugarea difosfatului de tiamină (efect T.P.P.) traduce o stare de deficit latent de tiamină. Mai sensibilă pare a fi activitatea transketolazei leucocitare. Criteriul clinic (diminuarea tahicardiei și cardiomegaliei după administrarea de tiamină) este de asemenea important.

Tratament. De cîte ori se suspectează un beri-beri, se administrează cîte 50 mg tiamină i.m. 5—7 zile apoi 5 mg/zi *per os*, asociată cu celelalte vitamine hidrosolubile. Tahicardia se reduce la 12 ore de la inițierea terapiei; diminuarea cardiomegaliei și apariția unei diureze abundente se observă după 24—48 ore.

O situație rară este reprezentată de eroarea de metabolism care răspunde la tiamina administrată în doze farmacologice. Este vorba de anemii megaloblastice cu mecanism incert, acidoze lactice care răspund la tiamină (în care este vorba de deficit al piruvatcarboxilazei în ficat), de cetoaciduria lanțurilor ramificate (datorită unei scăderi a cetoaciddehidrogenazei) și o ataxie cerebeloasă intermitentă (ce rezultă prin deficit al piruvatdehidrogenazei).

Boala Leigh (encefalomielopatia necrozantă subacută) este o afecțiune cu transmisie autozomal recesivă în care se găsesc concentrații scăzute de tiamintrifosfat în țesutul nervos.

BIBLIOGRAFIE — Vitamina B_1

1. **Blass J. P., Gibson G. E.** — Abnormality of a thiamine requiring enzyme in patients with Wernicke — Korsakoff syndrome, New. Engl. J. Med., 1977, **297,** 1 367.
2. **Kozan R. L.** și colab. — Cardiovascular Beri-Beri, Am. J. of Cardiology, 1972, **30,** 418.
3. **Scriner C. R.** — Vitamin responsive inborn errors of metabolism, Rev. Metabolism., 1973, **22,** 1 319.
4. **Tauphoichtir V.** — Clinical and biochemical studies of adult Beri-Beri, Am. J. Clin. Nutr., 1970, **22,** 1 017.

VITAMINA B_2 (RIBOFLAVINA)

Vitamina B_2 sau riboflavina conține în moleculă un nucleu izoaloxazinic cu trei cicluri hexagonale și o catenă laterală derivată din riboză (fig. XI.4). Sinteza sa a fost realizată în 1935 de Kuhn și colab.

Vitamina B_2 este puțin sensibilă la procedeele de conservare și mai ales la o temperatură ridicată. Astfel fierberea în apă a alimentelor sustrage o cantitate importantă din vitamina B_2 conținută, datorită hidrosolubilității acesteia. Vitamina B_2 este foarte sensibilă la lumină, se inactivează repede în mediul alcalin și sub acțiunea substanțelor reducătoare (4).

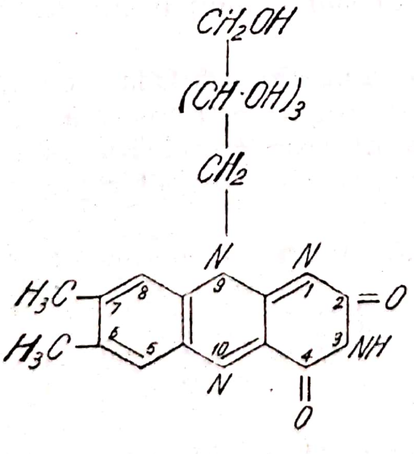


Fig. XI.4 — Structura riboflavinei.

Surse și necesar. O mare cantitate de riboflavină este stocată în unele țesuturi animale: ficat, rinichi, inimă. Cantități importante se găsesc de asemenea în lapte, ouă, carne. Dintre vegetale, cantitatea cea mai importantă se află în drojdia de bere, alături de vitamine din complexul B, apoi în ordine descrescîndă în: nuci, caise uscate, castane, fasole și mazăre verde, spanac, salată verde, roșii. Cartoful și morcovul ca și cerealele și făina sînt sărace în vitamină B_2 (1).

Sinteza vitaminei în organismul animalelor și omului de către unele microorganisme din tubul digestiv a fost discutată, dar nu se cunosc condițiile exacte în care are loc. Se știe însă că această vitamină sintetizată în intestinul gros nu poate fi absorbită și utilizată.

Necesarul zilnic crește cu aportul caloric și proteic alimentar; pentru 1 000 calorii aportul minim este de 0,3 mg și cel optim de 0,6 mg. Nevoile sporesc în timpul creșterii, sarcinii și lactației. Ele se situează între 0,6—1,2 mg/zi la copilul pînă la 12 ani, 1,5—1,8 mg/zi la adolescenți, iar pentru adulți nevoile de vitamină B_2 sînt de 1,8—2 mg/zi (4).

Metabolism și rol fiziologic. Riboflavina este prezentă în alimente în stare liberă sau în combinație cu fosfatul sau cu proteinele și fosfatul. Ea este absorbită în porțiunea superioară a intestinului subțire și este fosforilată în peretele intestinal. Este transportată pe cale portală și apare în țesuturile corpului ca flavoproteine și coenzimă. Eliminarea urinară este în concordanță cu aportul și cu rezervele din organism.

Pasteurizarea, evaporarea sau uscarea laptelui duce la pierderea a 10—20% din conținutul acestuia în riboflavină. Prin acțiunea luminei, se poate pierde pînă la 45% din vitamina B_2 din alimente.

Păstrarea alimentelor la frig provoacă pierderi moderate de riboflavină (15%), iar afumarea alimentelor nu o distruge. Adaosul de bicarbonat de sodiu la pregătirea alimentelor distruge vitamina B_2.

Riboflavina este constituentul a două coenzime: riboflavinofosfatul sau flavinmononucleotidul (FMN) și flavinadenindinucleotidul (FAD), care catalizează reacții de oxidoreducere prin fixare de hidrogen cu deplasarea dublei legături (fig. XI.5).

Numeroase enzime au drept coenzimă FMN sau FAD. Printre ele sînt fermentul galben Warburg, citocrom-c-reductaza, L-aminoacid- și D-aminoacidoxidazele, xantinoxidaza, diaforazele, succindehidrogenaza.

Funcțional, vitamina B_2 este strîns legată de acțiunea altor vitamine, în special de vitaminele B_1 și PP. Rolul său principal constă în sinteza proteică pornind de la aminoacizi (2).

Avitaminoza B_2. Ariboflavinoza este una din cele mai comune avitaminoze. Ea apare excepțional izolată și de regulă este însoțită de manifestări de avitaminoză B_1 și PP și de o malnutriție proteică în diverse stări: malabsorbție intestinală, alcoolism cronic, sarcină, diabet zaharat dezechilibrat.

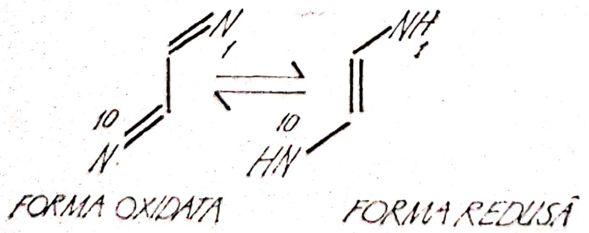


Fig. XI.5 — Mecanismul de oxidoreducere a riboflavinei.

Tablou clinic. În ariboflavinoză, apar leziuni cutaneomucoase: stomatită angulară cu macerația sau ulcerația comisurilor labile, limbă roșie, purpurie (limba *magenta*), eritem al pliurilor nazolabiale, al aripilor nasului, al urechilor și pleoapelor, dermatită scrotală sau vulvară.

Modificările oculare constau în hipervascularizația corneei, conjunctivită, keratită epitelială, lăcrimare, arsuri, dureri oculare, fotofobie.

Se consideră că deficitul în enzime respiratorii flavinice provoacă axfixie locală, cu hiperemie vicariantă.

Ariboflavinoza se mai poate evidenția printr-o anemie normocitară neregenerativă prin lipsă de eritropoietină, datorită insuficienței de coenzime flavinice (1).

Carența de riboflavină poate provoca o serie de simptome nervoase și tulburări ale vieții psihice, ca: apatie, stare de emotivitate crescută, manifestări cerebeloase, hipotonie musculară, tremurături, amețeli. Se întîlnesc și forme latente de ariboflavinoză, manifestate prin disfagie, anemie hipocromă și leziuni ale mucoaselor, descrise în sindromul Plummer-Vinson (3).

Carența vitaminică B_2 scade rezistența organismului față de unele substanțe toxice (metale grele) sau medicamente.

Carența experimentală la șobolan provoacă o dermită cu căderea părului și hiperkeratinizare, hipervascularizația corneei oprirea creșterii, atrofia organelor genitale și un efect teratogen pentru făt, semne care nu au echivalent manifest în patologia umană (1).

Diagnosticul de ariboflavinoză se pune în prezența semnelor clinice descrise, dacă excreția urinară de riboflavină este interioară la 50µg pe zi.

Profilaxia hipovitaminozei B_2 se face prin aport adecvat de vitamină prin alimentele consumate zilnic și prin respectarea condițiilor de păstrare a vitaminei în cursul pregătirii culinare a alimentelor sau în timpul conservării acestora.

Vom administra supliment de vitamină B_2 în unele afecțiuni: sindrom de malabsorbție, alcoolism, diabet zaharat sau în timpul tratamentelor cu inductori enzimatici (fenobarbital), antibiotice administrate *per os* sau medicamente de tipul atebrinei care se comportă ca o antivitamină B_2.

Supradozaj. Nu se cunoaște vreun sindrom în care poate fi incriminată o supraîncărcare cu vitamina B_2.

BIBLIOGRAFIE — Vitamina B_2

1. **Lubetzki J., Duprej J., Warnet A.** — Maladies métaboliques et de la nutrition, Ed. J. B. Baillière, Paris, 1978.
2. **Robinson C. H.** — Normal and Therapeutic Nutrition, Ed. Mac Millan Company, New York, 1972.
3. **Mincu I., Dumitrescu C., Pîrvulescu M.** — Boli de metabolism și de nutriție, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1969.
4. **Dupin H., Debry G.** — Besoins nutritionnels et apports conseillés pour la satisfaction de ces besoins, Encyclopédie Médico-chirurgicale (Paris), 90 308 A^{10} 9, 1982.

VITAMINA B_5 (ACIDUL PANTOTENIC)

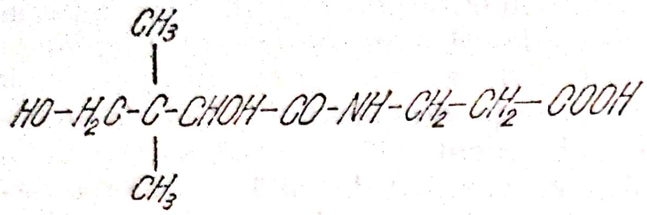
Acidul pantotenic sau vitamina B_5 corespunde amidei beta-alaninei și acidului alfa, gamma-dihidroxi-beta-dimetilbutiric (fig. XI.6).

A fost izolat în 1938 de către Williams și sintetizat în 1940.

Acidul pantotenic ca acid liber este instabil, solubil în apă. Forma comercială este ca sare de sodiu sau de calciu, cu gust ușor dulceag, hidrosolubilă și stabilă.

Procedeele obișnuite de depozitare și de preparare a alimentelor duc la pierderi nesemnificative de vitamină B_5, cu excepția soluțiilor acide și alcaline (3).

Surse și necesar. Acidul pantotenic este prezent în toate alimentele animale și vegetale, dar mai ales în ficat, rinichi, gălbenușul de ou, făina integrală, orezul nedecorticat, varză, drojdia de bere. O alimentație normală furnizează zilnic 5—20 mg vitamină B_5.



$$HO-H_2C-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}-CHOH-CO-NH-CH_2-CH_2-COOH$$

Fig. XI.6 — Structura acidului pantotenic.

Nevoile zilnice de acid pantotenic sînt de 3—8 mg pentru copil și de 8—15 mg pentru adult. În cursul perioadei de alăptare, este preferabil să se asigure un aport de 20 mg zilnic (2).

Metabolism și rol fiziologic. Acidul pantotenic este absorbit la nivelul intestinului. El este prezent în toate țesuturile și în special în ficat, inimă, rinichi și suprarenale, mai ales sub formă de coenzimă A.

Nu este distrus în mod practic în organism, cantitatea eliminată fiind sensibil egală cu cantitatea absorbită. Două treimi se elimină prin urină și o treime prin fecale.

Acidul pantotenic este transformat în coenzimă A (CoA) prin cinci reacții enzimatice succesive:

Acid pantotenic → acid fosfopantotenic → fosfopantotenilcisteină → fosfopantoteină → defosfo — CoA → CoA.

Coenzima A acționează ca transportor de radical acid și activator al acizilor carboxilici. Ea activează acetatul și-l transformă în acetil-coenzima A. Joacă un rol important în metabolismul intermediar, permițînd intrarea în ciclul Krebs a radicalilor acetat proveniți din metabolismul glucidelor, lipidelor și aminoacizilor.

Acetil-coenzima A intervine de asemenea în acetilarea colinei, a acetilcolinei, avînd astfel un rol în transmisia nervoasă. Fiind un precursor al colesterolului, participă la sinteza hormonilor steroizi.

Participă la detoxifierea a numeroase medicamente prin acetilare (1).

Avitaminoza B_5. Nu se cunoaște în patologia umană nici un sindrom de carență spontană în acid pantotenic. Efectele carenței s-au putut aprecia numai după experiențe efectuate pe voluntari. S-au observat semne nervoase, oboseală, cefalee, tulburări ale somnului, parestezii ale extremităților. Aceste semne ar putea fi puse în legătură, cel puțin în parte, cu modificarea transmisiei nervoase printr-o insuficientă producere locală de acetilcolină.

În carența experimentală de vitamină B_5, poate apărea și un sindrom digestiv caracterizat prin grețuri și vărsături, crampe epigastrice și flatulență, ca și apariția unor leziuni degenerative ale pielii și fanerelor. Uneori, se observă semne clinice și biologice de insuficiență corticosuprarenală și mai ales o creștere a sensibilității la insulină. Aceste tulburări par a fi legate de un defect în sinteza de hormoni steroizi care au drept precursor colesterolul (1).

Supradozaj. Nu se cunoaște vreun semn de toxicitate a acidului pantotenic la om.

BIBLIOGRAFIE — Vitamina B_5

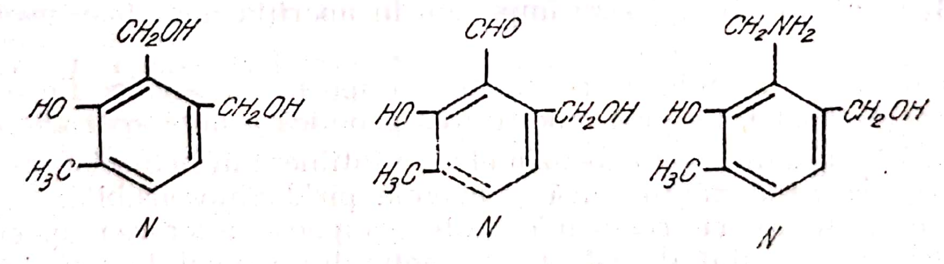
1. **Bariety M., Bour H.** — Maladies métaboliques et de la nutrition, Ed. J. B. Baillière, Paris, 1978.
2. **Dupin H., Debry G.** — Besoins nutritionnels et apports conseillés pour la satisfaction de ces besoins, Enciclopédie médico-chirurgicale (Paris), 1982, 10 308 A^{10} 9.
3. **Robinson C. H.** — Normal and Therapeutic Nutrition, 14th edition, New York, 1972.

VITAMINA B_6

Vitamina B_6 face parte dintr-o grupă de 2-metilpiridine în care sînt incluse: piridoxina sau piridoxolul (vitamina B_6, adermina), piridoxalul și piridoxamina (fig. XI. 7). Toate cele trei forme sînt active dar nu sinonime. Vitamina B_6 a fost izolată în stare cristalină în 1938, iar structura chimică și sinteza au fost realizate în 1939.

Vitamina B_6 este hidrosolubilă, relativ stabilă la căldură și în mediu acid și sensibilă la lumină. Dintre cele trei forme, piridoxina este cea mai rezistentă la condițiile de stocaj și prelucrare culinară a alimentelor (1).

Surse și necesar. Vitamina B_6 se găsește practic în toate celulele animale și vegetale. Principala sursă de piridoxină o constituie carnea de vită, de pasăre, peștele și gălbenușul de ou, care furnizează 47% din nevoile zilnice. Cartofii și vegetalele aduc 23%, produsele lactate 9%, iar cerealele și făina 7%. Produșii piridinici amintiți se găsesc în țesuturi sau în alimente în stare liberă sau combinații cu fosfat sau cu fosfat și proteine. Nevoile alimentare în vitamina B_6 sînt dependente de conținutul în proteine și în acizi grași polinesaturați din rație. Ele cresc în rațiile hiperproteice sau în cele sărace în acizi grași esențiali. Nevoile de vitamină B_6 ale organismului sînt evaluate pentru adult la 1,25 mg pentru 100 g proteine. În medie, se recomandă un aport zilnic de 2 mg pentru adult.



PIRIDOXOL (PIRIDOXINA) PIRIDOXAL PIRIDOXAMINA

Fig. XI.7 — Structura vitaminelor B_6.

Pentru copii, nevoile de vitamină B_6 sînt de 0,6—1,4 mg, pentru vîrstele de 1—10 ani și cresc progresiv, nevoile zilnice ale adolescentului fiind de 2,2 mg pe zi. În timpul sarcinei și lactației sînt necesare 2,5 mg/zi (3).

Metabolism și rol fiziologic. Cele trei forme, piridoxina, piridoxalul și piridoxamina sînt rapid și complet absorbite la nivelul intestinului. Ele se găsesc în organism transformate în piridoxalfosfat. Piridoxalul în exces este transformat la nivelul ficatului în acidul 4-piridoxinic, principala formă de excreție urinară (0,2—0,4 mg/24 ore). Cantități suplimentare de vitamină nu influențează nivelul sanguin și vitamina nu este stocată în organism (2).

Piridoxalfosfatul este coenzimă pentru un mare număr de enzime care intervin în metabolismul aminoacizilor (decarboxilare, transaminare, transsulfurare, transmetilare, racemizare, deshidratare). El intervine de asemenea în conversiunea triptofanului în vitamină PP, în metabolismul acizilor grași nesaturați (în conversiunea acidului linoleic în acid arahidonic), al colesterolului și glicogenului, în biosinteza unor hormoni.

Vitamina B_6 are un rol important în funcția sistemului nervos, în producerea de anticorpi și în sinteza de porfirine (2).

Avitaminoza B_6 la un om poate surveni în două circumstanțe (2):

1. Reducerea capitalului tisular de piridoxalfosfat.
2. Tulburarea în combinarea coenzimei (piridoxalfosfat) cu apoenzima.

1. Avitaminoza B_6 prin reducerea aportului alimentar este excesiv de rară, vitamina B_6 fiind larg răspîndită în alimente. Ea poate surveni numai în caz de creștere excesivă a nevoilor, cum ar fi în regimul hiperproteic sau în timpul sarcinii.

Cel mai adesea, reducerea capitalului tisular în piridoxalfosfat are loc în afecțiuni digestive cronice care se însoțesc de malabsorbție sau cînd este perturbat mecanismul de fosforilare a piridoxalului. Ultima eventualitate se întîlnește cînd există un deficit de piridoxinkinază sau cînd intervine un antagonist metabolic al vitaminei B_6 cum ar fi izoniazida (HIN), care împiedică competitiv acțiunea piridoxinkinazei. Contraceptivele orale pot de asemenea inhiba utilizarea piridoxalfosfatului. Carența de vitamină B_6 în aceste situații este implicată în apariția unor manifestări depresive.

2. Tulburarea combinării coenzimei cu apoenzima are loc fie prin antagonism metabolic, fie prin modificarea genetică a unei apoenzime.

Alterările genetice ale apoenzimelor se întîlnesc în homocistinurie, cistationurie, aciduria xanturenică și anemia piridoxinosensibilă. În aceste cazuri, o încărcare cu coenzimă poate compensa alterarea apoenzimei. Doze mari de vitamină B_6 pot corecta multe din anomaliile genetice menționate, precum și acțiunea antivitaminică a izoniazidei.

Tablou clinic. Manifestările clinice de avitaminoză B_6 includ modificări cutaneomucoase, neurologice, hematologice și endocrine (2).

Sindromul cutaneomucos este constituit din leziuni cutanate de tip eritematos, seboreic, situate mai ales perianal, perinazal și periocular. Bolnavul poate prezenta keiloză angulară sau o glosită edematoasă și dureroasă. Sindromul cutaneomucos se apropie de cel descris în pelagră deoarece el se datorează, cel puțin în parte, insuficienței de sinteză endogenă a vitaminei PP, secundară carenței de piridoxalfosfat.

Sindromul neurologic include slăbiciune musculară, tulburări de mers, crampe și parestezii ale extremităților. La sugarii născuți din mame cu carență alimentară de vitamină B_6 sau la cei hrăniți cu lapte praf, se observă stări convulsive care amintesc convulsiile piridoxinodependente ale copiilor datorite unui deficit de apoenzima glutamatdecarboxilază. Această ultimă situație realizează o afecțiune cu transmisie recesivă în care se întîlnește și o întîrziere mentală și o diminuare a reflexelor condiționate.

Sindromul hematologic este consecința deficitului de acid-delta-amino-levulinic-sintetază, enzimă ce intervine în stadiul precoce de sinteză a hemului. Se întîlnesc anemii, în general hipocrome și hipersideremice, piridoxinosensibile.

Sindromul endocrin poate include insuficiențe endocrine diferite, care interesează hipofiza, suprarenalele, tiroida, gonadele și pancreasul.

Diagnosticul carenței de vitamina B_6 se precizează prin dozajul biologic al vitaminei în sîngele total, prin măsurarea activității unor transaminaze serice și prin proba de încărcare cu triptofan (50 mg/kg de greutate); sinteza endogenă a vitaminei PP nu are loc din cauza lipsei vitaminei B_6 și în urină se elimină în cantități crescute produși intermediari ai metabolismului triptofanului (cinurenină, acid cinurenic, hidroxicinurenina, acidul xanturenic).

Profilaxia hipovitaminozei B_6 se face printr-un regim alimentar echilibrat, care să asigure necesarul vitaminic în funcție de vîrstă și de starea fiziologică, vom avea grijă să sporim aportul de vitamină B_6 în regimurile hiperproteice și să administrăm doze suplimentare de vitamină B_6 în unele afecțiuni digestive cronice care se însoțesc de malabsorbție sau în cursul tratamentului cu hidrazidă.

Supradozaj. Vitamina B_6 este lipsită de toxicitate. Doze mari administrate intravenos pot duce la o stare vertiginoasă, fără gravitate (2).

BIBLIOGRAFIE — Vitamina B_6

1. **Robinson G. H.** — Normal and Therapeutic Nutrition, Ed. Mac Millan Company, New York, 1972.
2. **Lubetzki J., Duprey J., Warnet A.** — Maladies métaboliques et de la nutrition, Ed. J. B. Baillière, Paris, 1978.
3. **Dupin H., Debry G.** — Besoins nutritionnels et apports conseillés pour la satisfaction de ces besoins, Encyclopédie médico-chirurgicale (Paris), 1982, 10 308 $A^{10}9$.

BIOTINA

(vitamina B_8, vitamina H, bios II b, factorul X, coenzima R),

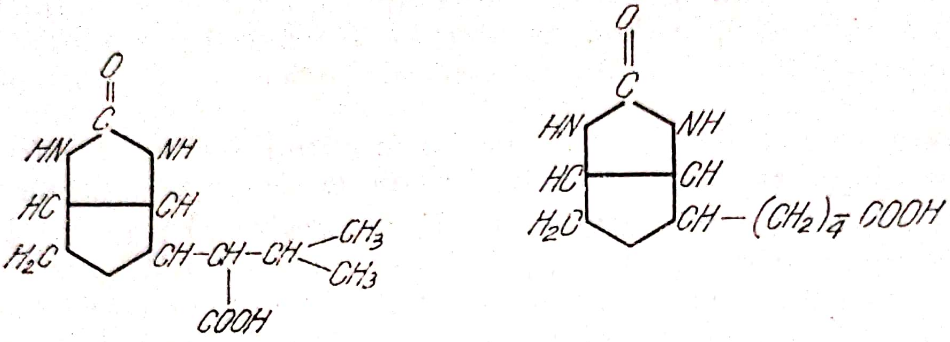
A fost descoperită în 1920 ca factor esențial pentru creșterea drojdiei de bere. Este acidul 2 ceto-3-4-imidazol-tetrahidrotiofen valerianic (fig. XI. 8).

Numai izomerul dextrogir al biotinei are acțiune vitaminică.

Biotina este hidrosolubilă și rezistă la acțiunea căldurii, luminii și a oxidanților. Este răspîndită pretutindeni în regnul animal și vegetal. Bacteriile intestinale o sintetizează, dar nu poate fi utilizată și este eliminată prin fecale.

Surse și necesar. Biotina se găsește în cantități mari în ficat, rinichi, gălbenuș de ou, fasole uscată, ciuperci, ciocolată, nuci, drojdie de bere (3).

Nevoile zilnice de biotină sînt estimate la 50—90 micrograme pentru copil și 100—300 micrograme pentru adult (2).



Biotina α

Biotina β

Fig. XI.8 — Structura biotinei.

Metabolism și rol fiziologic. După absorbția la nivelul intestinului subțire, biotina difuzează din sînge în țesuturi în special în ficat, creier și piele. Concentrația sa hepatică este de 0,2 mg la 100 g. Eliminarea vitaminei se face prin urină și fecale

Biotina este coenzimă pentru numeroase carboxilaze, asigurînd transportul activ al radicalilor CO_2 în reacțiile de carboxilare și transcarboxilare, folosind ATP ca sursă de energie. Ea joacă astfel un rol important în metabolismul intermediar al glucidelor, lipidelor și proteinelor, asigurînd carboxilarea acidului piruvic și oxalacetic, interconversiunea între acidul propinic și acidul succinic, reacțiile de transcarboxilare. Intervine în sinteza de acizi grași participînd la transformarea acetil-CoA în malonil-CoA.

Biotina intervine indirect în sinteza purinelor, pirimidinelor și a diferiților acizi aminați. Ea pare să exercite un efect antiinfecțios, poate prin acțiunea asupra sintezei de anticorpi.

Carența spontană de biotină nu s-a întîlnit la om, în afară de unele cazuri excepționale de regimuri alimentare foarte dezechilibrate care au realizat veritabile carențe umane experimentale: s-a administrat $30\,^0/_0$ din rația calorică sub formă de albuș de ou crud, bogat în avidină, glicoproteină termolabilă cu mare afinitate pentru biotină. În acest fel, s-au inhibat reacțiile enzimatice la care participă.

Tabloul clinic. Simptomele observate sînt legate de reducerea reacțiilor enzimatice la care participă biotina, dar mecanismul lor intim de producere nu se cunoaște încă.

Se semnalează o dermatită scuamoasă cu pielea uscată și cenușie, uscăciune a mucoaselor și atrofia papilelor linguale. La aceste simptome se asociază anorexie și grețuri, oboseală, mialgii și hiperestezie, anemie moderată, hipercolesterolemie, modificări electrocardiografice. Toate aceste manifestări dispar după administrarea a 150 micrograme de biotină zilnic timp de 5—6 zile (1).

Carenţa experimentală la animal induce simptome similare: tulburări cutaneofaneriene, modificarea stării generale, tulburări de motilitate şi tonus, tulburări de creştere şi malformaţii osteocartilaginoase.

Diagnosticul carenţei de biotină se face prin scăderea la 1/10 a excreţiei urinare de biotină, în general sub 5 micrograme în 24 de ore.

Supradozajul biotinei nu se poate realiza chiar prin administrarea unor cantităţi mari de vitamină la om sau la animal.

BIBLIOGRAFIE — Biotina

1. **Bariety M., Bour H.** — Maladies métaboliques et de la nutrition, Ed. J. B. Baillière, Paris, 1978.
2. **Dupin A., Debry G.** — Besoins nutritionnels et apports conseillés pour la satisfaction de ces besoins, Encyclopédie médico-chirurgicale (Paris), 1982, 10 308 $A^{10}9$.
3. **Robinson C. H.** — Normal and Therapeutic Nutrition, 14th edition, New York, 1972.

ACIDUL FOLIC

(vitamina B_9, acidul pteroilglutamic)

Acidul folic sau acidul pteroil-gamma-glutamic, este constituit din unirea acidului pteroic (pterina + acidul paraaminobenzoic) şi acidul glutamic (fig. XI. 9).

În organism, se află în echilibru cu formele sale dehidrogenate (acidul dihidrofolic sau FH_2) şi tetrahidrogenate (acidul tetrahidrofolic sau FH_4) şi dă derivaţi de oxidoreducere prin ataşarea unor funcţii diferite la azotul din poziţiile 5 sau 10 ale acidului pteroic (1).

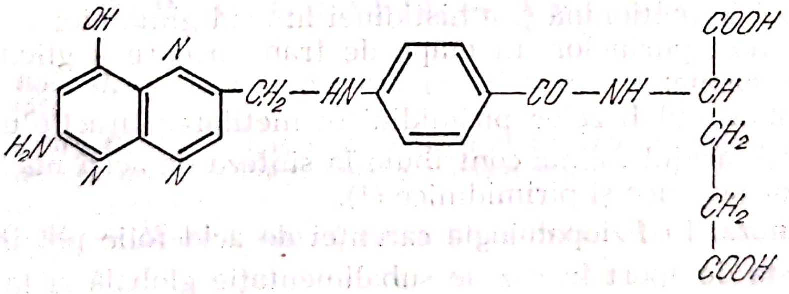


Fig. XI.9 — Structura acidului folic (acidul pteroilglutamic).

Mitchel şi colab. i-au dat numele de acid folic în 1941 datorită prezenţei sale în frunzele verzi, iar structura şi sinteza au fost descoperite în 1945 de către Angier şi colab.

Acidul folic este hidrosolubil. Este uşor oxidat într-un mediu acid şi este susceptibil la lumina solară. Alimentele stocate la temperatura camerei pierd cantităţi apreciabile de acid folic. Aceleaşi pierderi au loc prin procedeele de pregătire termică a alimentelor (3).

Surse și necesar. Vitamina se găsește în cantități mari în legumele verzi, fructe, carne, cereale, ouă, legume cu frunze verzi (spanac), fasole, făină, soia, drojdie de bere. Alimentele aduc acidul folic sub forme conjugate cu mai multe molecule de acid glutamic, în special acidul pteroilhexaglutamic.

Sinteza acidului folic de către bacteriile intestinale satisface o parte din nevoi, explicînd astfel raritatea carențelor severe în absența dezechilibrului florei intestinale (1).

Nevoile zilnice de acid folic sînt de 50 micrograme pentru sugar, de 100—300 micrograme pentru copii, 400 micrograme pentru adolescenți, de 800 micrograme pentru gravide și de 500 micrograme pentru femeia care alăptează. Unii autori consideră chiar că nevoile de acid folic sînt de șase ori mai mari la gravide în ultimul trimestru de sarcină în comparație cu femeia negestantă. Nevoile de acid folic cresc la alcoolicii cronici și în timpul tratamentului cu contraceptive orale (2).

Metabolism și rol fiziologic. Forma monoglutamică a acidului folic este singura formă absorbabilă după ce formele alimentare poliglutamice sînt hidrolizate în intestin.

Absorbția acidului folic se face printr-un mecanism principal activ, consumator de energie, la nivelul treimei superioare a intestinului subțire și printr-un mecanism pasiv, accesoriu, de simplă difuziune, pe tot traiectul intestinal. Cea mai mare parte din acidul folic este stocată în ficat, unde se face și conversia în forma sa biologic activă, acidul folinic. Vitamina mai este stocată de asemenea în rinichi și pancreas și trece în lapte. Excrețiile fecale și urinare de acid folic sînt de obicei mai mari decît cantitățile aduse de alimente. Aceasta indică faptul că acidul folic este sintetizat și absorbit în intestin din surse alimentare și intestinale.

Eliminarea urinară zilnică este în medie de 2—10 micrograme.

Acidul folinic este coenzima unor importante căi metabolice din ficat și măduva osoasă. Rolul său biologic este intricat cu acela al vitaminei B_{12}.

Acidul folinic intervine în:

— metabolismul acizilor aminați; transformarea serinei în glicină, a homocisteinei în metionină și a histidinei în acid glutamic;

— biosinteza purinelor: în etapa de transformare a glicinamidribotidei în acid inozinic;

— metabolismul bazelor pirimidinice: metilarea uracilului în timină.

În general, acidul folinic contribuie la sinteza de acizi nucleici, în special a bazelor purinice și pirimidinice (1).

Avitaminoza. În fiziopatologia carenței de acid folic pot interveni (1):

a) Carența de aport în caz de subalimentație globală și la unii sugari alimentați cu lapte de capră.

b) Carență de absorbție în unele afecțiuni cronice ale intestinului subțire; boala celiacă, sprue, boala Whipple, sindrom carcinoid, lambliază, rezecții intestinale, fistule intestinale.

c) Tulburare de stocaj sau de utilizare a acidului folic în: hepatite cronice, infecții severe, alcoolism cronic, administrarea unor medicamente (anticonvulsivante, antimalarice, antimetaboliți).

d) Consum excesiv de acid folic în: cancere și leucemii, hemoragii repetate, anemii hemolitice cronice, sarcină.

e) Tulburări congenitale care interesează absorbția, transportul sau enzimele implicate în metabolismul acidului folic.

f) Diminuarea acidului tetrahidrofolic disponibil poate fi un element comun al diferitelor mecanisme de carență.

Tablou clinic. Carența experimentală de acid folic poate provoca la animal anemie macrocitară, trombopenie, oprirea creșterii staturoponderale și modificări ale fanerelor.

La om, apar mai ales tulburări hematologice ca urmare a reducerii disponibilității de acid tetrahidrofolic. Carența vitaminei provoacă multiple defecte de sinteză (aminoacizi, purine), care au în final drept consecință diminuarea sintezei de acizi nucleici. Carența consecutivă de ADN explică întîrzierea formării de cromozomi și deci reducerea numărului de mitoze.

Principala manifestare clinică a carenței de acid folic este anemia megaloblastică și megalocitară, asemănătoare cu anemia din boala Biermer. Diferența constă în faptul că în carența de acid folic nu există achilie gastrică și factorul intrinsec este prezent în sucul gastric.

Alte manifestări clinice sînt glosita, modificări ale mucoasei intestinale și unele neuropatii periferice senzitivomotorii (1).

Diagnosticul carenței de acid folic se face prin dozarea de fosfați serici sau eritrocitari. Proba de încărcare cu acid folic se face prin injectarea subcutanată sau intravenoasă și prin măsurarea excreției urinare sau a vitezei de dispariție plasmatică. În caz de carență folică, se pune în evidență o diminuare a excreției urinare și o creștere a vitezei de dispariție plasmatică a vitaminei.

Acidul folic produce remisiunea anemiei pernicioase, dar nu influențează simptomele neurologice care se pot chiar agrava.

Supradozajul. Aportul unor doze mari de acid folic nu provoacă vreo tulburare a funcțiilor organismului.

BIBLIOGRAFIE — Acidul folic

1. **Bariety M., Bour M.** — Maladies métaboliques et de la nutrition, Ed. J. B. Baillière (Paris), 1978.
2. **Dupin H., Debry G.** — Besoins nutritionnels et apports conseillés pous la satisfaction de ces besoins, Encyclopedie médico-chirurgicale (Paris), 1982, 10 308 $A^{10}9$.
3. **Robinson C. H.** — Normal and Therapeutic Nutrition 14th edition, New York, 1972.

VITAMINA C

Rolul unei substanțe antiscorbutice extrase din acele de pin a fost întrevăzut de Cartier în 1634. James Lind a publicat în 1753 un raport devenit celebru care arăta dispariția scorbutului la marinarii în a căror hrană se adăugau lămîi și portocale. Odată cu introducerea în alimentație a cartofilor descoperiți în lumea nouă, scorbutul a încetat practic să mai existe.

Izolarea vitaminei C (sub numele de acid hexuronic) din suprarenala de vită, precum și din portocale și varză, a fost realizată în 1927—1928 de către Szent-Györgyi, care a arătat că această substanță este puternic acidă și cu un intens potențial reductor. Sinteza vitaminei C a fost realizată în 1934 de către Reichstein și recunoscută a fi identică cu acidul ascorbic.

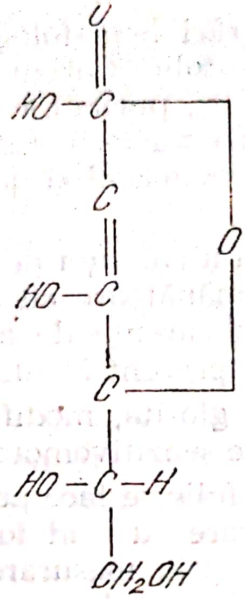


Fig. XI.10 — Acidul l-ascorbic.

Chimie. Acidul ascorbic ($C_6H_8O_6$) (fig. XI.10) este o pulbere albă, fină, cu punct de topire la 190—192°, solubilă în apă (1 g la 3 ml), în alcool absolut (1/50), glicerină (1/100), acetonă, precum și în majoritatea alcoolilor superiori; este insolubilă în grăsimi, eter de petrol, benzen, eter, cloroform. Proprietățile acide se datoresc grupării enolice de la nivelul carbonului al treilea, gruparea carbonil fiind legată sub formă de lactonă. Aciditatea sa este remarcabilă, avînd constanta de disociere $pK_1=4{,}17$. O caracteristică importantă a acidului ascorbic este faptul că este sensibil la oxidare. Este astfel rapid degradat în contact cu unele metale (în special cuprul în soluție), ca și cu soluțiile alcaline, motiv pentru care este uneori asociat cu substanțe reductoare (glutation sau cisteină) pentru creșterea stabilității. Este de asemenea oxidat sub acțiunea temperaturii ridicate ca și a luminii, iar contactul cu ozonul îl transformă în acid oxalic. Sub formă cristalină, acidul ascorbic este relativ stabil în prezența aerului. Degradarea oxidativă a vitaminei C se face în etape succesive, și anume: acid dehidroascorbic (prin pierderea a doi atomi de hidrogen), acid oxalic, acid 1-treonic (în medii alcaline și în prezența metalelor). În ceea ce privește acidul dehidroascorbic (a cărui activitate antiscorbutică este de 80% din cea a acidului ascorbic), acesta trece cu ușurință în acid ascorbic (în plantele vii și în țesuturile animale) datorită unui proces de oxidoreducere reversibil. Oxidarea acidului ascorbic din alimente se face sub acțiunea unei acid ascorbicoxidaze, reacția fiind activată de prezența oxigenului atmosferic; în fructe și vegetale verzi, el se menține activ pînă la uscarea, cojirea, tăierea ori sfărîmarea acestora. Pierderile de vitamină C cresc sub influența căldurii, a alcalilor, precum și a unor catalizatori și sînt încetinite în mediu acid, prin refrigerare, ca și prin protejare față de contactul cu oxigenul atmosferic.

Majoritatea animalelor au posibilitatea să sintetizeze acidul ascorbic pornind de la glucoză *via* acid glicuronic. Omul, alte primate, precum și cobaiul sînt lipsite de posibilitatea transformării glucozei în ascorbat, ceea ce le face dependente de aportul alimentar. Se pare că fătul uman mai păstrează o oarecare activitate de sinteză a acidului ascorbic (1). Pe de altă parte, fătul uman mai primește o cantitate suplimentară de acid ascorbic prin placentă (2), care este traversată de acesta prin simplă difuzie, iar în cazul scăderii concentrației sale în sîngele matern, printr-un proces activ de fosforilare oxidativă, proces care necesită prezența sodiului și a Na^+—K^+—ATP-azei. Acest proces explică faptul că ascorbinemia fetală este superioară celei materne. Valorile socotite normale ale ascorbinemiei în sîngele adultului variază între 0,31—1,56 mg% (cu o medie de 1 mg%); în țesutul placentar, valorile sînt mult mai mari, variind între 4,12, și 12,7 mg% de țesut placentar (cu o medie de 8,46 mg%).

Rol fiziologic și metabolic. Efectele acidului ascorbic în organism sînt în funcție de structura enzimelor asupra cărora acționează, ca și de calitatea sa de puternic agent reductor. Activitatea sa majoră este consecința instabilității sale, care-l face să treacă din stare oxidată în stare redusă în mod reversibil. Acțiunea sa este comparată cu aceea a hemoglobinei (și cu a altor pigmenți conținînd fier) a cărei unică funcție în organism este capacitatea de a primi și ceda alternativ oxigenul. Acidul ascorbic poate să primească și să elibereze hidrogen, fiind astfel un „cărăuș de hidrogen“, prin acest mecanism avînd rol important în metabolismul glucidic și protidic a numeroase țesuturi și organe, fapt manifest în stările carențiale.

Se știe că acidul ascorbic este absorbit la nivelul intestinului subțire la scurt interval de la ingestia sa. Ascorbinemia crește însă numai pentru scurt timp după ingestie, datorită fixării sale la nivelul țesuturilor, eliminării prompte prin rinichi ori transformării sale în bioxid de carbon și eliminării acestuia prin aerul expirat. Administrarea sa intravenoasă duce la eliminare în următoarele trei ore. Unele țesuturi, în special cele glandulare, pot stoca acid ascorbic în concentrații mari (în primul rînd glandele suprarenale).

Rolul efectiv al vitaminei C în diverse metabolisme nu a putut fi încă complet elucidat, dar el este fără îndoială important, apărînd evident în mod experimental prin suprimarea acută a aportului. În aceste condiții apar o serie de simptome caracteristice scorbutului: hemoragii diverse (gingivale, subcutanate, gastrice, intraosoase), pierderea dinților, dureri osoase și articulare, scădere în greutate, scădere a forței musculare, fenomene care pot conduce la moarte, dar care sînt reversibile prin administrare de vitamină C. În carența experimentală, apar *modificări marcate ale țesutului conjunctiv.* Aceste modificări apar primele deoarece colagenul, o proteină importantă în structura pielii, tendoanelor, oaselor, ca și a altor țesuturi nu mai este normal sintetizat în absența vitaminei C. Se știe că în colagen se găsește un aminoacid caracteristic, hidroxiprolina, care apare ca rezultat al conversiei prolinei sub acțiunea hidroxiprolinpolimerazei, enzimă a cărei activitate este dependentă de prezența acidului ascorbic. Absența acestuia diminuă considerabil producerea hidroxiprolinei. Este știut faptul că precursorii mucopolizaharidelor sînt sintetizați în fibroblaste sub formă de tropocolagen (mucopolizaharidele sînt substanțe constituente ale colagenului). Moss și colab. (3) au demonstrat experimental că sinteza colagenului este dependentă de prezența acidului ascorbic, lipsa acestuia diminuînd considerabil producția de colagen și creînd în colagenul totuși sintetizat un dezechilibru arhitectural al țesutului conjunctiv. S-a remarcat, de asemenea, că degradarea colagenului sintetizat în aceste condiții se face mult mai rapid. Este deci evident că în condițiile carenței de vitamină C structura țesutului conjunctiv este afectată atît în ceea ce privește formarea colagenului, cît și a altor componente ale substanței fundamentale, ceea ce duce la apariția unor complicații cum sînt: dezorganizarea structurii osoase (atît a oaselor mari, cît și a structurilor gingivale), alterări ale pereților vasculari, întîrzieri în vindecarea plăgilor și arsurilor etc.

Vitamina C are de asemenea un rol în *menținerea rezistenței peretelui vascular*, independent de alterările colagenului. Scăderea rezistenței acestuia explică tendința la hemoragii ale vaselor mici subcutanate (la proba garoului de exemplu).

De asemenea, vitamina C influențează *formarea hemoglobinei, absorbția fierului din intestin* și depozitarea acestuia în ficat (sub acțiunea plasmatransferinei).

Se pare că vitamina C are și un rol de *protejare a acidului folinic*, știut fiind faptul că în scorbut au fost descrise cazuri de anemie macrocitară.

Suprarenala este organul în care se întîlnește concentrația cea mai mare de acid ascorbic, ceea ce face să se presupună o legătură între prezența acestuia și *secreția hormonală a glandei*, creșterea secreției de hormoni ai corticalei fiind asociată cu scăderea netă a conținutului de acid ascorbic. Se știe pe de altă parte că acidul ascorbic intervine ca reactant în formarea norepinefrinei, ca și în hidroxilarea triptofanului și în funcționarea normală a tiroxinoxidazei. Nu există însă dovezi că funcțiile acestei vitamine se exercită prin intermediul unui anumit sistem enzimatic, așa cum este cazul altor vitamine.

Carența de vitamină C produce perturbări și *în metabolismul glucidic*: scăderea glicogenului hepatic, scăderea insulinemiei asociată cu perturbări ale toleranței la glucoză de tip diabetic, ca și acumularea de acid lactic.

În practica antiinfecțioasă, rolul vitaminei C este cunoscut de mult. Un număr de cercetători au remarcat faptul că aportul unei cantități reduse de vitamină C duce la scăderea apărării antiinfecțioase, în timp ce administrarea unei cantități crescute de vitamină C crește rezistența față de unii germeni și toxine (de ex: difterie). Pe de altă parte, unii cercetători au remarcat scăderea rezervelor de acid ascorbic ale organismului în timpul infecțiilor.

În procesele imunologice, vitamina C intervine la diverse niveluri ale răspunsului imun. Se remarcă:

— Scurtarea duratei și reducerea intensității simptomelor din „răceala comună".

— Scăderea procentuală a limfocitelor B.

— Creșterea transformării *in vitro* a limfocitelor sub influența fitohemaglutininei (PHA) și concavalinei A (Con A).
— Absența variațiilor concentrației imunoglobulinelor, care numai în rare cazuri cresc.
— Nemodificarea producției de anticorpi.
— Stimularea chemotaxiei neutrofilelor normale.
— Creșterea activităților metabolice.
— Creșterea conținutului în guanozinmonofosfat ciclic.
— Creșterea mobilității macrofagelor.
— Creșterea concentrației complementului (observație controversată).

O scădere a conținutului în vitamină C a leucocitelor a fost remarcată într-o serie de stări și anume:

— Infecțiile, în special cele virale respiratorii.
— Leucemiile, atît leucemia mieloidă cronică, cît și cea limfatică.
— Limfoamele.
— Unele afecțiuni hematologice (mielofibroza; policitemia; purpura).
— Unele tratamente medicamentoase: corticosteroizii, medicamentele citotoxice, alte medicamente imunosupresive, contraceptivele orale.
— Sarcina.
— Efortul fizic.
— Vîrsta înaintată.
— Scorbutul.
— Activitatea fagocitică *(in vitro)*.

Studiile privind raporturile dintre vitamina C și răspunsurile imune ale organismului, au fost stimulate considerabil de L. Pauling, care, folosind doze mari de vitamină C în diverse infecții acute, în special respiratorii, a descris rezultate pozitive.

Utilizarea megadozelor de vitamină C este posibilă, pe de o parte datorită faptului că nu există o hipervitaminoză C, iar pe de alta datorită bunei tolerabilități chiar în asemenea doze. L. Pauling a administrat vitamină C în doză de 10 g pe zi (și chiar mai mult) în cazuri de „răceală comună“, remarcînd scurtarea duratei bolii ca și estomparea simptomatologiei. Glick și colab. au constatat că după administrarea megadozelor de vitamină C crește concentrația acesteia în leucocite, în macrofagele peritoneale, precum și în mastocite. Într-un studiu recent (Baird și colab.), făcut pe 362 voluntari urmăriți timp de 72 zile, se susține ideea că megadozele de vitamină C ar influența pozitiv simptomatologia respiratorie la 14—21% dintre subiecții lotului studiat. De asemenea se afirmă că administrarea megadozelor ar putea reveni, la anumite cazuri, apariția simptomatologiei răcelii comune (4). Mai mult, unele studii sugerează ideea că administrarea megadozelor de vitamină C pe perioade lungi ar putea avea un rol în scăderea numărului de cazuri de hepatite posttransfuzionale (5; 6).

Într-un studiu recent, Anderson și colab. (7) găsesc, pe un lot de voluntari, că administrarea zilnică de 1—3 g de vitamină C zilnic produce stimularea transformării limfocitelor de către ConA și PHA.

Răspunsuri umorale. Cei mai mulți cercetători care au testat răspunsul imun umoral la o varietate de antigene pe animale cu carență severă de vitamină C au remarcat că nu există diferențe apreciabile din acest punct de vedere față de un grup martor. Perla și Marmorston au observat că în scorbutul sever nu este împiedicată formarea anticorpilor la toxinele difterică și tetanică. Corbel și Wood constată pe cobai cu deficit subclinic de vitamină C că reacția de aglutinare după administrarea vaccinului S_{12} *Brucella abortus* este normală.

— *Imunitatea mediată celular.* Influența acidului ascorbic asupra imunității mediate celular nu este încă pe deplin elucidată. Perla și Marmorston notează o scădere a răspunsului imun mediat celular la toxina difterică, ca și la tuberculină, administrate animalelor cu scorbut sever. Scăderea răspunsului mediat celular a fost evidențiat și experimental de Mueller și colab. pe cobai scorbutici, care nu ajung să dezvolte o encefalită alergică consecutiv imunizării cu antigene de țesut cerebral în amestec cu adjuvant microbacterial. Se pare că, datorită carenței în vitamină C, la aceste animale nu se poate dezvolta o reacție inflamatorie, deși ele au fost normal sensibilizate de injecția inițială de țesut cerebral și adjuvant microbacterial. Kumar și colab. au arătat, la cobaii scorbutici, că aceștia răspund printr-un titru crescut de anticorpi la toxina difterică, dar nu au capacitatea de a produce un răspuns de hipersensibilitate dermică de tip Arthus la acest antigen. Scăderea capacității de răspuns tip Arthus la cobaii scorbutici a fost atribuită scăderii capacității de a dezvolta un răspuns inflamator. Datorită acestei incapacități de răspuns, supravietuirea grefei de piele la cobaii scorbutici este prelungită (Kalden și colab.). Nu au fost însă făcute studii asupra activității mastocitelor în eliberarea locală de histamină la aceste animale, histamina fiind unul dintre mediatorii importanți care modulează inflamația.

Se știe că inhibiția rejecției grefei este utilizată ca indicator clinic al imunității mediate celular. Modificările descrise nu sînt însă în mod necesar legate de anomalii ale funcțiilor imunitare. Unii cercetători explică fenomenul prin existența unor deficiențe în mobilizarea leucocitelor și, în unele anomalii, în funcțiile acestora, ca și/sau a celulelor endoteliului vascular, modificări cunoscute ale scorbutului. Anthony și colab. (8) cred că limfocitele splenice ale animalelor intens scorbutice prezintă unele modificări ale activității lor citotoxice, cu toate că rozetarea celulelor T este normală.

Recent, au fost descrise unele efecte pozitive ale megadozelor de vitamină C asupra imunității mediate celular. Astfel, în timp ce la cobaii scorbutici se remarcă o creștere a procentajului celulelor B în sîngele periferic și o diminuare concomitentă a procentajului celulelor T, la administrarea de doze mari de ascorbat de sodiu (250 mg/zi) se observă modificarea raportului și preponderența celulelor T. De asemenea s-a remarcat faptul că în culturile de limfocite de cobai care au primit doze mari de ascorbat se observă creșterea capacității de încorporare a (3H) timidinei, precum și valori crescute de stimulare în prezența concavalinei și fitohemaglutininei, în comparație cu culturile de limfocite de cobai la care administrarea ascorbatului a fost în doze fiziologice.

Funcțiile celulelor fagocitare par a avea unele raporturi cu vitamina C. Astfel, Stankova și colab. au observat scăderea cantității de ascorbat și dehidroascorbat în procesul de fagocitoză, proces care însă nu trebuie înțeles ca o intercondiționare între concentrația în vitamină C și capacitatea de fagocitoză. Capacitatea bactericidă a acestor celule nu este scăzută la animalele scorbutice, singurele modificări notate fiind diminuarea motilităţii şi a activităţii chemotactice (7).

Se ştie de asemenea că suprimarea reducerii NBT (nitro-blue-tetrazolium) în neutrofilele pacienţilor sub tratament cortizonic este anulată prin administrarea orală de vitamină C (Chretien şi colab.). Se pare că şi capacitatea de distrugere a *Candidei albicans* de către leucocite este influenţată de prezenţa vitaminei C în doze fiziologice.

Nici capacitatea fagocitică a macrofagelor nu este modificată de carenţa de ascorbat, fiind diminuată numai capacitatea lor migratorie.

Alte efecte. Rezultatele studiilor privind raportul dintre concentraţia sanguină în vitamină C şi titrul complementului sînt neconcludente. Este interesant de amintit studiul lui Siegel şi colab., care constată că adăugarea de vitamină C la celule de şoarece duce la creşterea producţiei de interferon de pînă la trei ori, fenomen observat şi pe culturile de fibroblaste provenite din pielea şi plămînul embrionului uman. Dacă rolul vitaminei C în producţia de interferon se va confirma, o nouă şi importantă activitate a ascorbatului ar putea lărgi sfera înţelegerii rolului său complex în organism.

A mai fost descris un efect de prevenire a bronhoconstricţiei induse de histamină, fenomen anulat de administrarea simultană a histaminei şi vitaminei C.

Interacţiunea dintre vitamina C şi alte vitamine. Studiile lui Chen par a susţine ideea potrivit căreia puterea antioxidantă a vitaminei E este diminuată la animalele care au primit în alimentaţie o doză suplimentară de vitamină C. Concluzia pare a fi că este nevoie de o suplimentare a administrării de tocoferol pentru contrabalansa efectele oxidante ale vitaminei C (9).

Raporturile dintre vitamina C şi vitamina B_{12} sînt încă neelucidate. Opinia conform căreia megadozele de vitamină C ar conduce la distrugerea cobalaminelor nu mai poate fi astăzi susţinută, acest fenomen putînd fi întîlnit numai accidental la bolnavi avînd o tulburare preexistentă a metabolismului cobalaminelor, în aceste rare cazuri megadozele de vitamină C putînd precipita un deficit de vitamină B_{12} (10).

Relaţiile dintre vitamina C şi coronaropatii. Se ştie că deficitul cronic de vitamină C la cobai favorizează instalarea hipercolesterolemiei, hipertrigliceridemiei, acumularea de colesterol în ţesuturi, ca şi apariţia de modificări ateromatoase. Administrarea prelungită de vitamină C la subiecţi cu ascorbinemie redusă duce la scăderea colesterolului şi trigliceridelor. Într-o statistică engleză se susţine ipoteza că în regiunile în care se înregistrează o rată scăzută a mortalităţii coronariene, consumul de vitamină C este crescut (11).

Necesar. Concentraţia normală în sîngele adultului a acidului ascorbic este de 1 mg% (0,31—1,56 mg%). La făt, valorile sînt mult mai mari, variind între 4,12—12,7 mg% în ţesutul placentar, cu o medie de 8,46 ± 0,8 mg%. Diferenţa de concentraţie a ascorbinemiei la mamă şi făt a dus la ipoteza sintezei de vitamină C în organismul fătului.

Cantitatea minimă necesară este apreciată diferit de cercetătorii care s-au ocupat de această problemă. Tabelul XI.2. prezintă nevoile de vitamină C în mg/zi.

Tabelul XI.2

Autor	Adult	Gravide	Alăptare	Adolescenți	Copii
F.A.O./O.M.S.	30	50	50	30	20
Mincu I.	75	100	150	100	35—90
Bogert L. și colab.	70	100	100	70—80	
Stepp W. și colab.	50	crescut	crescut	crescut	crescut
Chiosa și colab.	75	100	150	100	30—70

Scorbutul. Boala manifestă nu mai este astăzi întîlnită; se întîlnesc cu o relativă frecvență, cazuri de hipovitaminoză C.

Modificările morfologice principale ale bolii se produc predominant la nivelul țesuturilor mezenchimale ale organismului (și în special pe colagen); ele interesează, de asemenea, creșterea osoasă, erupția dinților, precum și rezistența vaselor sanguine. La nivelul osului, examenul microscopic arată prezența fenomenelor distructive, perturbări în creșterea normală, ca și modificări patologice ale calcificării cartilagiului matricial. Au mai fost descrise hemoragii subperiostale și în cartilagiul de creștere, uneori fracturi cu dislocare, separare, ori chiar infarctare epifizară. Aceste modificări clasice caracterizează scorbutul infantil; la adult, se descriu hemoragii disecante subperiostale pe arii largi, mai frecvente la nivelul humerusului, tibiei și joncțiunii condrocostale.

Tablou clinic. Manifestările clinice se produc insidios și sînt inițial caracterizate prin stare de rău, slăbiciune, astenie. Se instalează progresiv: dispnee, dureri osoase, scăderea apetitului, stare de depresiune. Ulterior, apar hemoragii perifoliculare (mai accentuate în regiunile hiperkeratozice), în regiunea posterioară (fese, coapse, gambe), pe pielea capului, fața anterioară a antebrațelor și pe abdomen. Firul de păr devine friabil, se fragmentează ușor, este răsucit și își încetează creșterea. Peteșiile, consecința fragilității capilare sînt, poate, semnul cel mai caracteristic al scorbutului: adesea însoțite de purpură, ele sînt mai intense decît cele întîlnite în trombocitopenii. Hemoragiile apar predominant în piele, mușchi și gingii. Peteșiile se pot extinde și conflua, se însoțesc uneori de edeme ori pot conduce, prin extindere, la instalarea de tulburări trofice cum sînt ulcerațiile, mai frecvent situate pe membrele inferioare. Tendința de abcedare și infectare a hematoamelor duce la apariția de abcese voluminoase. Pot apărea de asemenea, hemartroze, hemoragii digestive difuze, sîngerări în tractul urinar și în arborele respirator. De asemenea, au mai fost descrise revărsate sanguine în pleură și pericard. Hemoragii digestive apar însă destul de rar, ca și în creier.

După apariția tulburărilor generale, a celor cutanate, precum și a hemoragiilor, relativ tîrziu — dar caracteristic — apar modificările gingivale. Se notează astfel tumefierea lor, gingiile devenind ușor spongioase și sîngerînde. Caracteristic este și faptul că aceste modificări nu se produc decît în prezența dinților. Ulcerațiile și infarctele locale care apar conduc la ramolirea structurilor tisulare gingivale. Aceste modificări, alături de modificările în structura osoasă, duc la căderea dinților.

Pielea bolnavilor este uscată, adesea acoperită cu papule hiperkeratozice.

Anemia este frecvent observată la scorbutici, fiind obișnuit de tip hipocrom, secundară pierderilor de sînge. Uneori însă, anemia este macrocitară, asociată cu megaloblastoză medulară, exprimînd interrelațiile existente între acidul folic, vitamina B_{12} și vitamina C.

În formele cu durată prelungită și netratate, apar frecvent hipotensiunea arterială posturală și sincopa. În stadiile preterminale au fost citate vărsături și hipotensiune manifestă, tabloul amintind de addisonism (cu care dealtfel a fost confundat).

Scorbutul adultului nu apare decît după 6—7 luni de regim alimentar carențat. Cazuri fruste de scorbut, mai exact de hipovitaminoză, pot fi întîlnite astăzi la unii etilici cronici, la bătrîni, la bolnavi psihiatrici și la subiecți cu gusturi ori deprinderi alimentare anormale. Hipovitaminoza poate apărea și ca o consecință a unui regim alimentar carențat și prelungit, cum este regimul compus exclusiv din cereale și lapte. Au mai fost descrise carențe de vitamină C după boli infecțioase sau cașectizante prelungite, ca și în unele neoplazii.

Scorbutul infantil (boala Barlow) nu se deosebește fundamental de scorbutul adultului. Specificitatea sa este însă dată de instalarea tulburărilor de creștere și de nutriție specifice vîrstei.

Boala debutează la 6—12 luni de la instalarea regimului carențat. Scăderea apetitului, scăderea atenției și iritabilitatea sînt primele semne. Apar apoi hemoragii la nivelul joncțiunii condrocostale, cu tumefacție locală. Purpura și modificările gingivale sînt similare cu cele ale adultului. Durerile osoase fixează de obicei copilul la pat (așa-numita „pseudoparalizie scorbutică“): membrele inferioare sînt flectate din articulația coxofemurală și din articulația genunchilor, cu rotația externă a piciorului. Hemoragii subperiostale pot apărea la peste 60% dintre copiii scorbutici și pot determina modificări osoase, imaginea radiologică putînd merge pînă la „fractura“ de tip Parck. S-a descris chiar separarea epifizei de diafiză. Uneori, apar diarei sanguinolente și hematurii. Sugarul scorbutic este de obicei febril.

Ca element caracteristic scorbutului infantil se remarcă oprirea creșterii în greutate. Alimentarea artificială a sugarului cu lapte de vacă (sărăcit în vitamină C și prin fierbere) poate duce la instalarea bolii, dacă nu se iau măsuri de suplimentare a alimentației cu vitamină C.

Tratamentul corect al scorbutului duce la limitarea hemoragiilor subperiostale, neoformarea de os la periferia acestora, putînd — în unele cazuri, dar după un tratament prelungit — să ducă la vindecare completă; în cazurile în care tratamentul a fost început tîrziu, vindecarea se face cu sechele osoase. Adesea este necesar ca tratamentul cu vitamină C în doză suficientă și administrată prelungit la acești bolnavi să fie asociat cu medicație antiinfecțioasă, terapie chirurgicală și, uneori, cu terapie ortopedică.

Hipovitaminoza C apare relativ frecvent, dar adesea trece neobservată. Simptomatologia discretă și necaracteristică (oboseală, astenie, slăbiciune, stare de depresie, inapetență, dureri osoase moderate), apar de obicei iarna și primăvara, mai ales la pacienții cu tulburări digestive cronice sau la cei care evită consumul de fructe și legume verzi.

Profilaxia scorbutului, ca și a hipovitaminozei C, se face printr-o alimentație completă, care trebuie să conțină și vitamină C în concentrație de 10—100 mg/zi. Dintre alimentele cu un conținut crescut în vitamină C, sînt citate:

— fructe: pulpa de măceșe (800—1 000 mg%), coacăzele negre (200 mg%); agrișe (354 mg%), fragi, căpșuni (70 mg%), lămîi și portocale (50 mg%), grape-fruit (40 mg%), zmeură (30 mg%);

— legume: pătrunjel frunze (200 mg%), ardei gras (150 mg%), mărar (150 mg%), hrean (100 mg%), lobodă și varză roșie (60 mg%), conopidă, gulii, salată verde, spanac, varză albă (50 mg%);

— carne: ficat (25 mg%), rinichi (10 mg%), creier (12 mg%).

Prevenirea hipovitaminozei C trebuie să țină seama de situațiile în care aceasta poate apărea. O atenție particulară trebuie acordată prevenirii hipovitaminozei C la copiii hrăniți artificial cu lapte de vacă, la care un supliment de vitamină C este necesar (obișnuit sub formă de suc de portocale).

Tratamentul substitutiv al scorbutului necesită deci cantități moderate de vitamină C, se apreciază că administrarea a 100 mg vitamină C zilnic pe perioade lungi, asociată unei alimentații echilibrate, face să dispară sau să diminueze rapid semnele bolii floride. Deoarece retenția de vitamină C este mare în stările de carență, este necesar să se refacă rezervele normale ale organismului (evaluate la 4—5 g) în interval de cîteva săptămîni, după care o alimentație echilibrată este suficientă.

Unii cercetători recomandă administrarea unor doze de 200—500 mg/zi de vitamină C scorbuticilor care prezintă plăgi întinse, fracturi ori infecții cronice, considerînd că menținerea unei ascorbinemii crescute favorizează vindecarea în condiții mai bune.

BIBLIOGRAFIE — Vitamina C

1. **Giroud A.** — Capacité de synthèse de l'acide ascorbique chèz le foetus humain, Comp. Rend. Soc. Biol., 1936, **121**, 1 062.
2. **Stretter M. L., Rosso P.** — Transport mechanism for ascorbic acid in the human placenta, Am. J. Clin. Nutr., 1981, **34**, 1 708—1 711.
3. **Moss J., Berg R. A., Rennard S. I.** și colab. — Model of wound healing in scorbutic animals: supression of collagen production by PGE_1 in ascorbat deficient human fibroblasts. Twenty-first Annual Meeting of the Amm. Soc. for Clin. Nutr., în: Amer. J. Clin. Nutr., 1981, **34**, 625—626.
4. Editorial — Ascorbic acid: immunologic effects and hazards, Lancet, 1979, I, 606.
5 **Morishige J. F., Murata A.** — Vitamin C for prohilaxis of viral hepatitis B in transfused patients, J. int. Acad. Prevent. Med., 1978, 5, 54—58.
6. **Pauling L.** — Vitamin C prophilaxis for post transfusion hepatitis, Am. J. Clin. Nutr., 1981, **34**, 1 078—1 078.
7. **Anderson R., Oosthuisen R., Maritz R.** și colab. — The effects of increasing weakly doses of ascorbate on certain cellular and humoral immune functions in normal volunteers, Am. J. Clin. Nutr., 1980, **33**, 71—76.
8. **Anthony L. E., Kuragara C. G., Taylor K. B.** — Cell mediated cytotoxicity and humoral immune response in ascorbic acid deficient pigs, Am. J. Clin. Nutr., 1979, 32, 611—619.

9. **Chen L. H.** — An increase in vitamin E requirement induced by high supplementation of vitamin C in rats, Am. J. Clin. Nutr., 1981, 34, 1 036—1 041.
10. **Hogenkamp H. P. C.** — The interaction between vitamin B_{12} and vitamin C, Am. J. Clin. Nutr., 1980, 33, 1—3.
11. **Ginter E.** — Decline of coronary mortality in U. S. and vitamin C, Am. J. Clin. Nutr., 1979, 32, 511—512.

VITAMINA D

Deși a fost descrisă inițial ca o vitamină — constituent indispensabil al alimentației —, prin studii relativ recente (începînd cu Lund și De Luca) privind capacitatea de sinteză proprie a organismului, dinamica (ce implică și activare), modul de acțiune (legare de receptor), precum și controlul metabolic prin mecanisme *feed-back*, vitamina D este considerată astăzi a fi un hormon.

Izolată și identificată de Askew și colab. și Windaus și colab., în 1931, acțiunea vitaminei D a fost observată încă din 1807 cînd Bardsley sublinia eficiența uleiului de ficat de cod în osteomalacie, iar în 1890 Palm nota efectul antirahitic al razelor de soare. Astăzi se cunosc cel puțin 10 substanțe cu acțiune similară.

Structură. Vitaminele D_3 (colecalciferolul) și D_2 (ergocalciferolul) provin din provitaminele D (7-hidrocolesterol și ergosterol) al căror nucleu sterolic este deschis la nivelul inelului B (legătura C_9—C_{10}) prin activarea fotochimică. Diferențele de structură constau în lanțuri laterale diferite (fig. XI.11).

Exprimarea concentrațiilor se poate face în nanomoli, μg sau U.I. (1 nmol de colecalciferol=0,384 μg, iar o unitate internațională este definită ca activitate biologică a 50 μg de colecalciferol (2). Concentrația vitaminei D din plasmă (D_3+D_2) determinată prin cromatografie în gaz lichid este de 8—45 ng/ml (0,3—1,8 U.I./ml).

În stare pură, vitamina D_3 este o substanță albă, fără miros, solubilă în solvenți organici și în grăsimi, insolubilă în apă, stabilă termic, cu spectru de absorbție de 265 milimicroni.

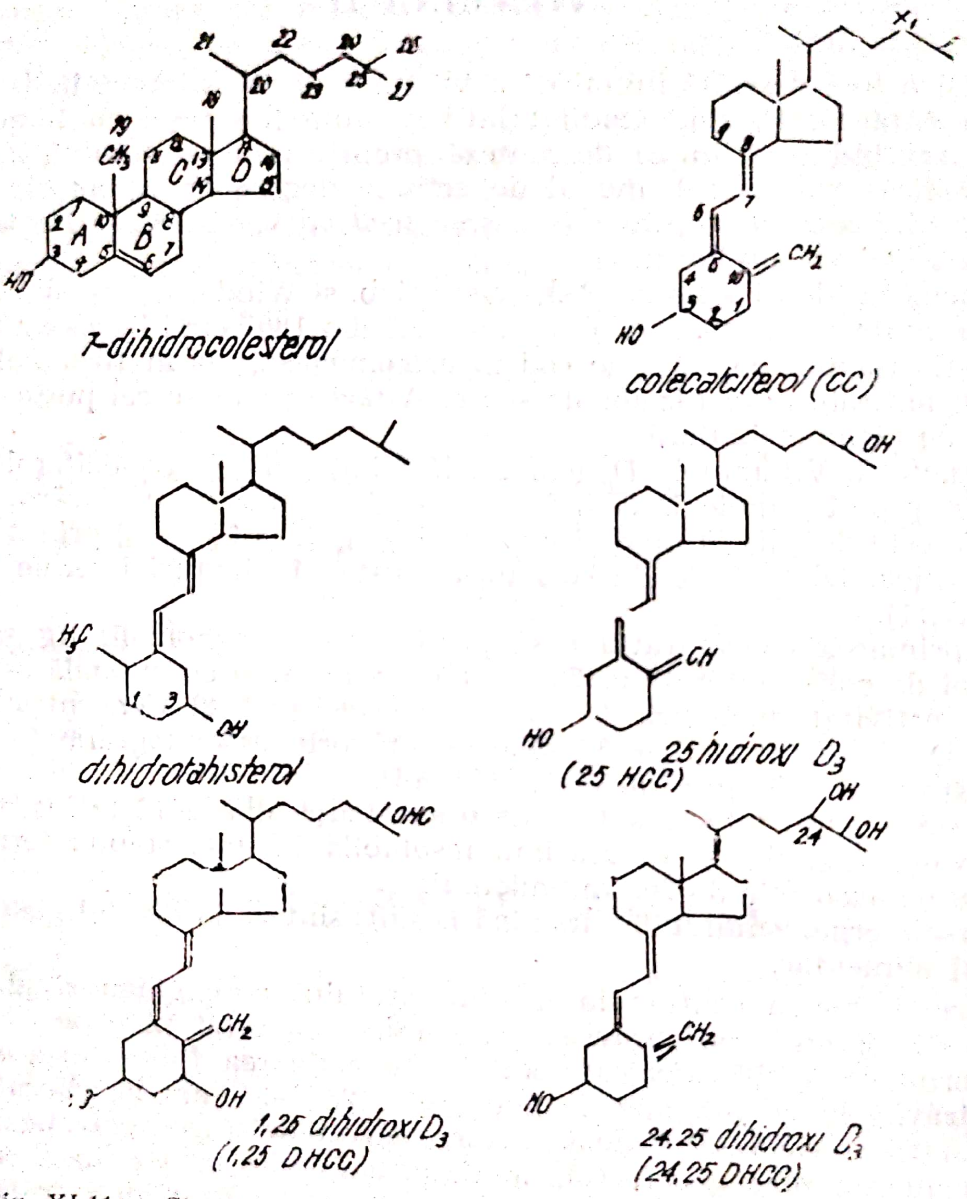
Sursele organismului de vitamină D sînt: sinteza la nivelul pielii și/sau aportul alimentar.

Normal, pielea conține la nivelul stratului malpighian și glandelor sebacee 1—3 nmol/cm^2 provitamină. Sinteza la acest nivel are loc prin transformarea 7-hidroxicolesterolului sub activarea fotochimică a razelor ultraviolete cu lungime de undă între 285—310 nm în colecalciferol. Această transformare depinde de factori meteorologici (concentrație de ozon, nori, poluare), zonă geografică, anotimp, activitate în aer liber, creînd o importantă variabilitate. La rîndul ei, provitamina 7-dehidrocolesterol reprezintă un metabolit al biosintezei colesterolului, iar disponibilitatea ei nu reprezintă un factor limitant în sinteza de vitamină D.

Aportul alimentar și absorbția vitaminei D. Cu toate că sinteza la nivelul pielii poate acoperi necesarul apreciat în vitamină D, de 25 nmol pentru copii și 5 nmol pentru adulți (D_3), aportul alimentar reprezintă aproximativ 20% din necesar, variind în funcție de asigurarea condițiilor necesare sintezei la nivelul pielii. Rezultă deci că vitamina D nu poate fi considerată un factor esențial alimentar (2).

Vitamina D se găseşte în unele alimente, cum ar fi gălbenuşul de ou, ficat, unt, lapte (tabelul XI.3).

Absorbţia vitaminei D se realizează la nivelul întregului intestin subţire, cu predilecţie la nivelul duodenului şi jejunului în prezenţa sărurilor biliare şi este legată de capacitatea de absorbţie a grăsimilor. Procesul are loc în 2 etape: a) captare de către mucoasa intestinală — etapa pasivă şi nesaturabilă, care necesită prezenţa sărurilor biliare; b) transfer lent din celulele intestinale în limfatice şi de aici în sînge, etapă favorizată de formarea de micelii cu acizii graşi şi monogliceridele din lumenul intestinal. O parte din vitamina D poate fi esterificată în timpul absorbţiei.



7-dihidrocolesterol

colecalciferol (CC)

dihidrotahisterol

25 hidroxi D_3 (25 HCC)

1,25 dihidroxi D_3 (1,25 DHCC)

24,25 dihidroxi D_3 (24,25 DHCC)

Fig. XI.11 — Structura chimică a principalilor metaboliţi ai vitaminei D.

Transportul, metabolismul şi depunerea colecalciferolului. Indiferent de origine atît colecalciferolul, cît şi ergocalciferolul sînt transportate în

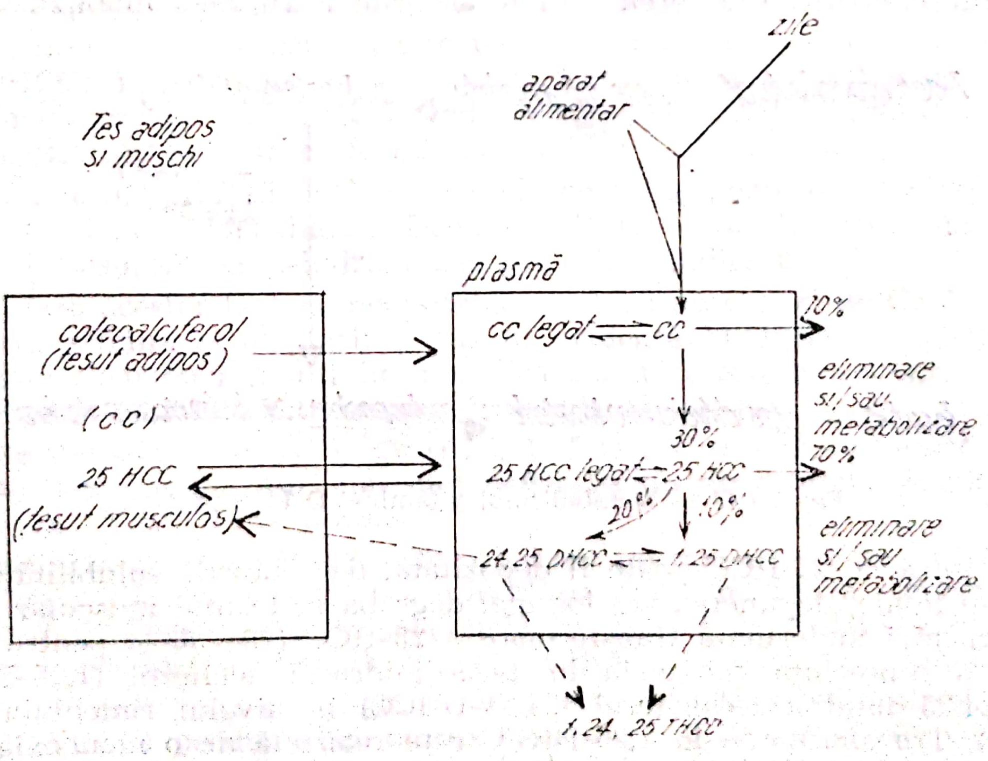
Tabelul XI.3

Conținutul mediu al alimentelor în vitamină D
(exprimat la 100 g produs)

Aliment	Conținut în vitamină D la 100 g
— gălbenuș de ou	200—500 U.I.
— lapte de vacă	20 U.I./l (vara) 10 U.I./l (iarna)
— unt	50—100 U.I. (vara) 10—30 U.I. (iarna)
— sardele (conserve)	2 000 U.I./100 g
— hering (sardele)	800—1 600 U.I./100 g
— ciuperci	150—300 U.I.
— ficat de morun (ulei)	8 500 U.I.
— ficat	50 U.I.

sînge legate de o alfa-globulină cu greutate moleculară de 52 000, care are afinitate mai mare pentru colecalciferol. Locul de transfer al vitaminei D pe proteina transportoare nu este exact cunoscut, dar se pare că este ficatul.

Colecalciferolul poate urma mai multe căi metabolice: 1. Transformare în metaboliți biologic inactivi (care sînt în majoritate conjugați cu acidul glucuronic și eliminați). 2. Depozitare (în țesutul adipos, muscular sau hepatic). 3. 25-Hidroxilare în substanță biologic activă, la nivelul ficatului (cca 25%) (fig. XI.12). Factorul care influențează balanța între



piele
aparat alimentar
Țes adipos și mușchi
plasmă
colecalciferol (țesut adipos)
(cc)
25 HCC
(țesut musculos)
cc legat
cc
10%
30%
eliminare și/sau metabolizare
70%
25 HCC legat
25 HCC
20%
10%
24,25 DHCC
1,25 DHCC
eliminare și/sau metabolizare
1,24, 25 THCC

Fig. XI.12 — Căile metabolice ale vitaminei D (după Maxwell).

inactivare și depunere nu este încă pe deplin cunoscut (6). Primul metabolit activ al vitaminei D pus în evidență a fost 25-hidroxicolecalciferolul (Blunt, 1968). Existența transformării într-o substanță activă a fost sugerată inițial de intervalul de timp între administrarea substanței și instalarea efectului metabolic.

Hidroxilarea colecalciferolului și a ergocalciferolului are loc în microzomii reticulului endoplasmic hepatic, sub acțiunea unei monooxigenaze microzomale, care necesită ioni de magneziu, oxigen, NADH și un factor citozolic. În afara acesteia, ar exista și o 25-hidroxilază mitocondrială, cu constantă Michaelis foarte mare și care acționează numai în condiția administrării de doze mari de vitamină D. De asemenea s-a pus în evidență 25-hidroxilarea vitaminei D și în intestin și rinichi (Tucker și colab., Bhattacharyya și De Luca). Transformarea colecalciferolului marcat în hidroxicolecalciferol (25-HCC) este dependentă de cantitatea de vitamină din organism (8). Supresia parțială a 25-hidroxilazei se realizează în condiții de aport excesiv de vitamină D și indirect prin metabolitul nou sintetizat. Vara, cînd disponibilitatea este în exces, 25-hidroxilarea este suprimată, surplusul de vitamină D fiind deviat spre depozitele din organism, iar iarna 25-hidroxilarea este crescută și colecalciferolul depus este eliberat. Concentrația plasmatică a 25-HCC este de 20—100 nmol/l cu variații sezoniere importante. 25-Hidroxicolecalciferolul este legat de aceeași proteină transportoare cu a colecalciferolului, numită transcalciferin (5). Cantitatea zilnică produsă de 25-HCC este de circa 10—20 nmol (cu un *pool* plasmatic de 0,25 nmol), iar timpul de înjumătățire aproximativ 20 zile. Circa 70—80% din 25-HCC este eliminat prin bilă fără nici o modificare și din acesta aproximativ 85% este reabsorbit (printr-un mecanism necunoscut încă), avînd deci un ciclu enterohepatic. Pierderea prin fecale este între 2—5 nmol/zi. O cantitate mică de 25-HCC poate fi depozitată, dar datorită solubilității scăzute în lipide, depunerea are loc mai degrabă în țesutul muscular.

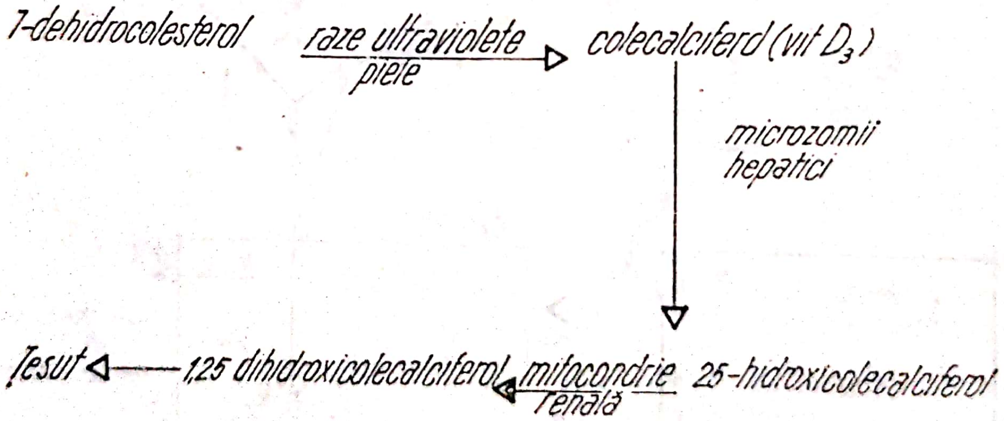


Fig. XI.13 — Metabolismul vitaminei D în organism.

Cea mai importantă transformare a 25-HCC (20—30%) pentru organism o reprezintă conversia în 1-25-dihidrocolecalciferol (1,25-DHCC) sau 24,25-dihidrocolecalciferol (24,25-DHCC) la nivelul rinichiului (fig. XI.13). Transformarea în 1,25-DHCC este realizată de o monooxigenază mitocondrială 1-alfa-hidroxilaza, care necesită oxigen molecular și citocrom P 450 (fig. XI.14) (considerată exclusiv renală, a fost recent descrisă și la nivelul placentei).

24-Hidroxilaza, o altă enzimă mitocondrială realizează transformarea 25-HCC în 24,25-DHCC; ea nu este dependentă de citocrom P 450 și totodată nu este specifică rinichiului (24,25-DHCC este prezent și la bolnavii anefrici).

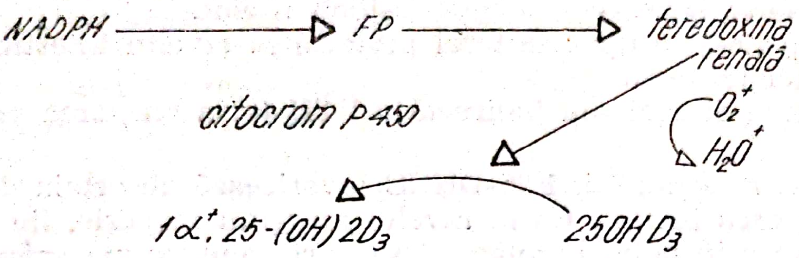


Fig. XI.14 — Transformarea 25-OH-D_3 în 1, 25, DHCC.

Dacă 1,25-DHCC format la nivelul rinichiului reprezintă metabolitul activ al vitaminei D acționînd la nivelul intestinului, activînd absorbția de Ca și P, fiind deci un hormon, 24-25-DHCC este considerat ca o formă inactivă a vitaminei.

Concentrația plasmatică de 1,25-DHCC variază între 60—120 pmol/l, (ceea ce traduce o reglare mai fină a cantității și activității 1-alfa-hidroxilazei renale comparativ cu 25-hidroxilaza hepatică) și nu este dependentă de aportul alimentar sau de acțiunea razelor solare (4).

Factorii mai importanți care stimulează activitatea 1-alfa-hidroxilazei sînt: depleția de calciu, excesul de PTH și depleția de fosfor. În condițiile experimentale ale unei diete foarte sărace în calciu, creșterea absorbției de calciu este cel puțin în parte mediată de creșterea sintezei de 1,25-DHCC; paratiroidectomia suprimă capacitatea hipocalcemiei de a stimula sinteza de 1,25-DHCC; administrarea de PTH la aceste animale duce la stimularea sintezei de 1,25-DHCC.

Depleția importantă de P (mai mult de 50%) poate duce la creșterea activității 1-alfa-hidroxilazei. Deoarece PTH scade fosforul plasmatic, efectul lui asupra 1-alfa-hidroxilazei poate fi și indirect.

În afara acestor factori, necesitatea creșterii absorbției de Ca în cursul creșterii, sarcinii și alăptării a pus în evidență (alături de hiperparatiroidismul secundar) și alți hormoni, ca cel de creștere, estrogenii, prolactina ce pot stimula activitatea 1-alfa-hidroxilazei (4).

Spre deosebire de CC și 25-HCC, 1,25-DHCC are un *turnover* rapid, nu este depus în țesuturi, iar metabolizarea lui nu este cunoscută. Producția zilnică este de 1—2 nmol.

Producția de 24,25-DHCC este în relație inversă cu cea de 1,25-DHCC și în condițiile în care 1-alfa-hidroxilaza nu este activă, concentrația pentru 24,25-DHCC este proporțională cu *pool*-ul de 25-HCC (16). Concentrația plasmatică normală de 24,25-DHCC este de circa 6 nmol/l.

Un alt metabolit de origine renală este 1,24,25-trihidrocolecalciferol (1,24,25-THCC) produs prin hidroxilarea fie a 1,25-DHCC, fie a 24,25-DHCC, metabolit a cărui activitate biologică nu este încă cunoscută.

Acțiunile vitaminei D și ale metaboliților săi sînt:

1. Creșterea nivelului plasmatic al calciului prin:
   a) potențarea acțiunii PTH;
   b) creșterea absorbției de Ca intestinal;
   c) creșterea reabsorbției osoase de Ca;
   d) creșterea reabsorbției tubulare renale de Ca.
2. Creșterea nivelului plasmatic al fosforului.
3. Menținerea normală a funcției osteoblastelor.
4. Efect general asupra sintezei proteice la nivelul intestinului, mușchiului și altor țesuturi.
5. Inhibarea directă sau indirectă a PTH (prin creșterea concentrației de calciu).

La nivelul intestinului, 1,25-DHCC favorizează absorbția de Ca (2; 3) fie prin creșterea intrării Ca la nivelul marginii în perie, fie prin eliberarea acestuia prin polul bazolateral sau prin ambele mecanisme. Efectul asupra ieșirii Ca prin polul bazolateral se datorează creșterii eliberării Ca din mitocondrii și nu creșterii activității pompei membranei celulare. Vitamina D poate favoriza absorbția de Ca și prin calea șuntului paracelular, ca și prin cea transcelulară. Acțiunea 1,25-DHCC asupra absorbției de calciu nu necesită prezența PTH (singurul rol al acestuia fiind acela de conversie a 25-HCC în 1,25-DHCC). Mecanismul prin care 1,25-DHCC realizează efectul asupra absorbției de Ca^{++} este complex și parțial elucidat. Asemănător altor hormoni steroizi, 1,25-DHCC pătrunde în celulă legat de receptorul citoplasmatic; complexul hormon-receptor migrează spre nucleu (4), asociindu-se cromatinei și astfel duce la creșterea producției și activității ARN mesager, care la rîndul lui determină o creștere a sintezei de proteine, a căror identitate și funcție nu este încă cunoscută. Una din proteinele cele mai analizate „proteina care leagă Ca“, sintetizată de celulele caliciforme ale epiteliului intestinal și secretată în mucus, corelează cu absorbția de Ca și nu cu 1,25-DHCC. Studiile efectuate sugerează că această proteină nu este legată de inițierea absorbției de calciu ca răspuns la 1,25-DHCC, dar că poate fi implicată în răspunsul pe termen lung. Au fost descrise și alte două proteine, ca urmare a administrării de 1,25-DHCC și precedînd efectul asupra absorbției de Ca (10), cu rol în reorganizarea marginii în perie. La nivelul celulei intestinale, s-a demonstrat că DHCC crește sinteza unor fosfataze.

Vitamina D determină proliferarea celulelor mucoasei intestinale, precum și creșterea înălțimii vililor și deci a suprafeței de absorbție (Sampson, Krawitt).

Ea inițiază de asemenea procesul de absorbție prin transport activ al fosforului, influențînd și absorbția magneziului, mai ales sub formă de compuși saturați.

Prin rapiditatea acțiunii (circa 2 ore) și efectul important pe care îl are la nivelul intestinului, 1,25-DHCC reprezintă principalul mediator al vitaminei D la acest nivel (25-HCC poate crește absorbția de Ca, dar în doze de 100—1 000 ori mai mari). Diferența aparentă în sensibilitatea la vitamina D a subiecților cu deficit vitaminic (foarte sensibili) și a celor fără deficit (mai puțin sensibili) se datorează modificărilor metabolismului vitaminei D (conversie rapidă și eficientă a 25-HCC în

1,25—DHCC în condiții de deficit), mai degrabă decît modificările răspunsului celulelor țintă.

Acțiunea vitaminei D la nivelul osului, este mai complicată și mai puțin înțeleasă decît cea de la nivelul intestinului. Se pare că ea acționează atît asupra sistemului de remodelare, cît și a celui homeostatic. Rolul important pe care-l are vitamina D la acest nivel se datorează creșterii nivelului plasmatic de Ca și P, precum și ameliorării funcției osteoblastice și condroblastice (fie prin efect direct fie prin efect indirect). Modificările P și Mg legate de resorbția osoasă sau remineralizare ar fi legate de metabolismul Ca și nu de un efect direct al vitaminei D.

Efectul *in vivo* al 1,25-DHCC asupra eliberării de Ca și P din os este dependent în parte de prezența PTH, putînd avea loc și în absența lui, cînd există deficit de fosfor. Efectul 1,25-DHCC asupra reabsorbției de os depinde de nivelul secreției de PTH: dacă *turnover*-ul concentrației de 1,25-DHCC este indus de scăderea P-ului, PTH este scăzut, P eliberat din os este reținut și Ca este eliminat prin urină (efectul net fiind creșterea concentrației de P); dacă 1,25-DHCC este însă format ca răspuns al scăderii concentrației de Ca, PTH este crescut și el și Ca eliberat din os reținut, P fiind cel eliminat. Asemenea PTH, 1,25-DHCC poate crește activitatea osteoclastelor și, în timp, apariția de noi osteoclaste. Metaboliții vitaminei, mai ales 1-hidroxilați, ar inhiba sinteza de colagen ce ar preveni formarea de osteoid în perioadele de deficit de calciu și fosfor (1). Vitamina D acționează asemenea PTH asupra sistemului homeostatic al Ca la nivelul osului, crescînd schimbul între os și lichidul extracelular. Efectul 1,25-DHCC asupra celulei osoase este asemănător cu cel de la nivelul celulei intestinale.

Nu există o dovadă evidentă asupra rolului direct al vitaminei D sau metaboliților săi în procesul de formare a osului. Cu toate acestea, s-au pus în evidență modificări ale funcției celulelor care formează os sau cartilaj la subiecții cu deficit de vitamină D. Aceste modificări nu pot fi explicate numai prin scăderea calciului sau fosforului plasmatic. Dealtfel și eficiența diferiților metaboliți în vindecarea rahitismului nu este legată de capacitatea de a crește nivelul plasmatic al Ca. Se pare că serul normal conține un factor dependent de vitamina D, care stimulează captarea de Ca a osului și că acest factor ar fi de fapt un metabolit al înseși vitaminei D (administrarea de vitamină D marcată la animale private de Ca timp de trei săptămîni, duce la acumularea de 25-HCC și 24,25-DHCC la nivelul osului, 1,25-DHCC fiind foarte scăzut).

Efectele metabolice ale vitaminei D la nivelul rinichiului sînt greu de diferențiat de cele induse de PTH. Se pare că vitamina D, prin metaboliții săi principali, are rol direct în efectul de conservare a fosforului. În sprijinul acestei ipoteze pledează faptul că în deficitul de vitamină D apare o scădere a reabsorbției tubulare renale de fosfor (modificare care nu este explicabilă numai prin hiperparatiroidismul secundar), precum și localizarea colecalciferolului marcat (de fapt a 25-HCC) la nivelul tubului proximal unde are loc creșterea reabsorbției de fosfor. Efectul de conservare a fosforului este mediat deci de 25-HCC prin inhibarea activității adenilciclazei și a sintezei de cAMP. Concomitent pot apărea și modificări în reabsorbția de sodiu în aceeași direcție cu fosforul. Răspunsul tisular la vitamina D este mai evident în prezența PTH.

Cercetările de pînă acum asupra acţiunii, 1,25-DHCC sînt neconcludente în ceea ce priveşte efectul acestuia asupra reabsorbţiei de P (la om doze fiziologice se pare că nu au efect semnificativ asupra reabsorbţiei de fosfor, doze mari avînd efect asemănător PTH).

În afara efectului de conservare a fosforului, vitamina D are probabil şi un efect de conservare a Ca, asemănător cu PTH. Efectul este independent de PTH şi are loc la nivelul tubului distal şi tubilor colectori. Metabolismul principal activ asupra conservării de Ca pare să fie 1,25-DHCC.

Alte efecte. La nivelul muşchiului, 25-HCC se leagă de o proteină specifică ducînd la creşterea fosforului, a conţinutului în ATP şi a sintezei de proteine.

Deficienţa de vitamină D realizează tablouri clinice diferite după vîrsta organismului la care survine, producînd la copii rahitismul nutriţional, iar la adulţi osteomalacia.

Mecanismele prin care se realizează carenţa în vitamină D sînt multiple şi pot fi sintetizate în următoarele categorii:

1. Expunerea insuficientă la radiaţia ultravioletă — întîlnită mai ales în centrele urbane din zonele temperate şi nordice, în care cerul este noros intervale lungi.

2. Aport alimentar insuficient — întîlnit în ţările subdezvoltate. Carenţa vitaminică poate apărea şi la nou-născuţi în cazul în care dieta mamei a fost carenţată în vitamină D (9), dar este mai frecventă între 6 luni şi 2 ani, în special la prematuri. La adulţi, osteomalacia apare în condiţiile în care alimentaţia aduce mai puţin de 70 U.I./zi, la care se adaugă absenţa expunerii la ultraviolete.

3. Sindroamele de malabsorbţie de etiologie diferită: postgastrectomie, în afecţiuni de origine intestinală (enterita regională, sprue, enterectomii), icterul mecanic cu steatoree, insuficienţa pancreatică cronică. În aceste afecţiuni, perturbarea absorbţiei lipidelor induce concomitent hipovitaminoză D.

4. Inactivarea hepatică crescută — determinată de inducţia medicamentoasă a enzimelor microzomale hepatice — de exemplu secundar fenitoinei sau barbituricelor.

5. Eliminarea crescută renală — întîlnită în sindromul nefrotic în care proteinuria determină şi pierderea vitaminei D sau produşilor activi cu proteina transportoare.

Tabloul clinic de rahitism (sau osteomalacie) poate să apară şi în condiţiile unui aport şi nivel seric normal al vitaminei D, realizînd false carenţe:

a) 25-hidroxilare insuficientă hepatică — la prematuri, în ciroza hepatică şi alcoolism;

b) 1-hidroxilare insuficientă renală a vitaminei D în insuficienţa renală cronică sau ereditară recesivă autozomală în rahitismul pseudocarenţial vitamino D dependent (boala Prader);

c) deficit enzimatic de transport intestinal al calciului şi/sau fosforului — boală genetică dominantă transmisă prin cromozomul X (bărbat bolnav, femeie transmiţătoare) cunoscută ca rahitismul vitamino D rezistent;

d) fosfaturie prin deficit tubular renal în acidoza renală tubulară, sindrom De Toni-Debré-Fanconi etc.;

e) hipofosfatazia — boală ereditară autozomală recesivă în care există o scădere marcată a nivelului tisular al fosfatazei alcaline.

Se poate observa că primele două situaţii afectează metabolizarea vitaminei D în afara unui defect de aport — deci realizează o „carenţă" de substanţă hormonal activă, în timp ce ultimele 3 categorii sînt independente de vitamina D.

În carenţa de vitamină D, deficienţa metaboliţilor activi duce la scăderea absorbţiei intestinale a calciului, reabsorbţie tubulară scăzută de fosfor şi calciu, perturbare a procesului de acumulare de fosfat de calciu în osteoblast cu scăderea proceselor de osificare a matricei osoase şi în acelaşi timp rezistenţa relativă la acţiunea PTH de mobilizare a calciului osos.

Ca urmare a acestor mecanisme apare hipocalcemia, care este numai parţial corectată de o secreţie crescută de PTH şi care se poate complica de tetanie, hipofosfatemie, calciurie şi fosfaturie. La nivel osos, apare acumulare de osteoid incomplet calcificat, cu scăderea rezistenţei mecanice a osului, deformări şi fracturi. De asemenea, prin deficit enzimatic al celulelor renale tubulare proximale apare aminoaciduria.

Modificările morfopatologice caracteristice rahitismului apar la nivelul sistemului osos. La copii, se observă o lărgire a epifizelor oaselor lungi cu neregularitate a joncţiunii osteocartilaginoase, proeminare de mase cartilaginoase în structura osoasă, vascularizaţie şi fibroză crescută.

În oasele membranoase, se observă o mineralizare scăzută, cu fibroză şi creştere a vascularizării. La adulţi, unde creşterea a încetat, se observă în osteomalacie numai modificările histologice descrise la oasele membranoase.

Din punct de vedere clinic, la copil rahitismul se manifestă prin întîrziere a creşterii (nanism rahitic) şi modificări osoase caracteristice. Acestea constau în îngroşarea extremităţilor distale ale antebraţelor şi gambelor, încurbări ale oaselor lungi cu *coxa vara*, genunchi valg sau var, mătănii costale (îngroşarea joncţiunii condrocostale), deformare toracică (şanţul subcostal — Harrison — produs de tracţiunea inserţiilor diafragmului), deformări craniene (proeminenţa asimetrică a boselor frontale şi parietale, aplatizare occipitală), menţinerea deschisă a fontanelelor, craniotabes.

De asemenea, apar deficienţe ale dentiţiei (întîrzieri de apariţie, carii extensive), hipotonie musculară (care în cazurile grave poate preta la diagnostic diferenţial cu o miopatie), paloare şi, în formele severe, tetanie, laringospasm şi chiar convulsii generalizate.

La adult, osteomalacia are un tablou clinic şters, caracterizat prin dureri osoase difuze, scăderea forţei musculare, uneori fracturi spontane.

Examenul radiologic oferă un aspect caracteristic, ce precedă apariţia manifestărilor clinice.

În rahitism, se observă lărgirea cartilagiului de creştere cu neregularitate şi deformare a plăcii epifizare şi aspect de cupă a zonei metafizare corespunzătoare. Densitatea osoasă este diminuată şi structura trabeculară grosolană. Caracteristice sînt zonele de pseudofractură — liniile Looser-Milckman.

În osteomalacie, se observă o subţiere a corticalei osoase, linii Looser-Milckman şi uneori o aparentă „densificare" a osului, al cărui mecanism nu este cunoscut.

Din punct de vedere al investigaţiei biochimice, notăm hipofosfatemie marcată cu sau fără hipocalcemie (în funcţie de gravitate şi de gradul compensării prin PTH), creşterea fosfatazei alcaline serice, acidoză hipocloremică uşoară, anemie hipocromă, aminoacidurie.

Din punct de vedere clinic şi de laborator, rahitismul poate realiza forme diferite în funcţie de gravitate (7). Au fost descrise 3 stadii evolutive în funcţie de tabloul clinico-radiologic şi nivelul seric al calciului şi fosforului;

— stadiul I — clinic şi radiologic incipient, cu hipocalcemie, fosfatemie normală şi nivel normal al PTH;

— stadiul II — modificări clinico-radiologice moderate cu normocalcemie, hipofosfatemie şi nivel crescut al PTH. Acesta din urmă este datorat hipocalcemiei din stadiul precedent şi este responsabil de corectarea ei;

— stadiul III — cu modificări clinico-radiologice severe, hipocalcemie şi hipofosfatemie.

Rahitismul carenţial trebuie diferenţiat de o serie de suferinţe ale copilului care pot da un tablou clinic şi/sau radiologic asemănător cum ar fi:

1. Hipoparatiroidismul cronic sau tranzitoriu — în care există hiperfosfatemie.

2. Pseudohipoparatiroidismul cronic (osteodistrofia ereditară Albright) boală ereditară autozomală (cu penetranţa neregulată) în care există o lipsă de răspuns a tubului distal la acţiunea PTH şi, clinic, facies lunar, obezitate, brahimetacarpie, fuziunea precoce a epifizelor, hipocalcemie şi hiperfosfatemie.

3. Hipocalcemia renală — în insuficienţă renală cronică de diferite etiologii.

4. Boala Lobstein — *osteogenesis imperfecta* — în care nivelul fosfatemiei şi calcemiei este normal.

De asemenea trebuie diferenţiate formele pseudocarenţiale menţionate. Dintre acestea citâm:

— Rahitismul pseudocarenţial (vitamino-D dependent), în care tabloul clinic este identic cu cel al rahitismului carenţial, dar răspunsul terapeutic apare numai la doze foarte mari de vitamină D (de 1 000 ori mai mari ca uzual).

— Rahitismul vitamino-D rezistent, în care leziunile rahitice osoase şi hipocalcemia răspund la tratamentul cu vitamină D, dar hipofosfatemia şi nanismul rămîn neafectate. Terapia necesită suplimentare cu fosfor.

Profilaxia şi tratamentul hipovitaminozei D comportă administrarea de vitamină D.

Profilaxia se face cu 400—1 000 U.I./zi (10—25 µg/zi) pe cale orală. În cazul în care calea orală continuă nu este posibilă (de ex. malabsorbţie) sau nu este sigură (necomplianţă) se recomandă administrarea parenterală (sau orală supravegheată) la 3 luni a 200 000 U.I., în anotimpul rece.

Tratamentul se face fie cu o doză de atac de 300—600 000 U.I. administrată i.m. sau *per os* fracţionată în 3 prize la 2 zile interval, urmată de o doză de întreţinere de 1 000 U.I./zi, fie printr-o administrare zilnică a

5—10 000 U.I./zi *per os* timp de 2 luni, apoi 2 000 U.I./zi *per os* 2 luni, apoi 400—1 000 U.I./ zi de întreținere.

În afara terapiei cu vitamină D, se recomandă suplimentarea dietei cu calciu, regim de viață rațional, gimnastică și corectarea fizioterapică și eventual chirurgicală a deformărilor osoase.

Hipervitaminoza D reprezintă o suferință rară, dar potențial periculoasă, datorită unui aport excesiv de vitamină D (uneori administrată în preparate îmbogățite artificial).

Excesul de vitamină D duce la creșterea absorbției intestinale de calciu și creșterea retroresorbției tubulare. Ca urmare, apare un bilanț calcic pozitiv cu hipercalcemie. Secundar acesteia apar clinic: cefalee, anorexie, vărsături, constipație, hipotonie musculară, acidoză tubulară renală și calcificări metastatice (în articulații, rinichi, miocard, plămîni, pancreas, paratiroide și artere).

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu alte stări care determină hipercalcemia (hiperparatiroidism, imobilizări prelungite, neoplazii, intoxicații cu vitamină A etc.).

Terapeutic, oprirea administrării vitaminei D, hidratare, eventual corticoterapie.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ — Vitamina D

1. **Bondy Ph. K., Rosenberg L. E.** — Metabolic control and disease, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, London, 1980.
2. **De Luca F. N.** — The control of Calcium and Phosphorus metabolism by the vitamin D endocrin system, Ann. of the New York, Acad. of Sci., 1980, **355**, 1.
3. **De Luca F. N.** — Vitamin D and calcium transport, Ann. of the New York Acad. of Sci., 1978, **307**, 356.
4. **Hassler M. R., Mc Cain T. A.** — Basic and clinical concepts related in vitamin D metabolism and action, N. Engl. J. Med., 1977, **297**, 974.
5. **Imawari M. K., Kida A., Goodman D. S.** — The transport of vitamin D and its 25-hydroxy metabolite in human plasma. Isolation and partial caracterisation of vitamin D and 25-hydroxy vitamin D binding protein, J. Clin. Invest., 1976, **58**, 514.
6. **Maxwell M. N., Kleeman Ch. R.** — Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism, Mc Graw-Hill Book Comp., 1980.
7. **Popescu V., Arion C.** — Rahitismul, Ed. Medicală, București, 1982.
8. **Stamp T. C., Haddad J. G., Twigg C. A.** — Comparison of oral 25-hydroxycholecalciferol, vitamin D and ultraviolet light as determinants of circulating 25-hydroxy vitamin D, Lancet, 1977, **1**, 1 341.
9. **Tsang R. C.** — The quandary of vitamin D in the newborn infant, Lancet, 1983, **1**, 1 370.
10. **Wong R. G., Norman A. W.** — Studies on the action of calciferol, J. Biol. Chem., 1975, **250**, 2 411.

VITAMINA E

Vitamina E a fost descoperită de Evans și Bishop în 1922; ea s-a dovedit a fi un factor liposolubil (factorul X), esențial în procesul de reproducere la șoarece. În lipsa sa, la șoricioaica gestantă se produce moartea și resorbția fătului, în timp ce ovulația și concepția nu sînt influențate. La șoarecele mascul, carența produce alterări morfologice ale epiteliului seminifer.

Evans și colab. au reușit, în 1932, să izoleze vitamina E din uleiul de germeni vegetali; ea a fost ulterior sintetizată și în laborator. Olcott și Matill au evidențiat în 1935 proprietatea fundamentală a acestei substanțe, și anume puterea sa antioxidantă.

Nu se cunoaște o avitaminoză E la om, în sensul clasic al cuvîntului, ceea ce a făcut ca, după descoperirea și izolarea sa, vitamina E să înceteze a mai preocupa pe cercetători o lungă perioadă, studiul ei fiind reluat numai în ultimul timp, datorită evidențierii importanței sale în nutriția umană, precum și datorită descrierii unor raporturi între carența de vitamină E și instalarea unor afecțiuni grave, în special la copiii imaturi.

Structură. Din punct de vedere chimic, marea majoritate a substanțelor aparținînd grupului vitaminei E sînt tocoferoli (fig. XI.15). Pînă în prezent, au fost izolați patru compuși naturali, dintre care alfa-tocoferolul este substanța cea mai activă. Au fost de asemenea sintetizate peste 40 substanțe cu activitate similară cu aceea a vitaminei E naturale.

Derivații sintetici cu activitate vitaminică sînt: a) alfa-tocoferolul racemic (dl-alfa-tocoferol), a cărui activitate este similară cu aceea a alfatocoferolului natural; b) derivați cu formulă apropiată, cum sînt: esteri ai tocoferolului (cea mai mare parte dintre ei avînd activitate vitaminică); alofanți (substanțe inactive); derivați din nuclei apropiați (nuclei croman și cumaran); c) produși cu structură chimică diferită de a tocoferolului, dar avînd o oarecare activitate vitaminică (derivați de cumarină, chinone, hidrochinone, eteri ai hidrochinonelor și fenolilor etc.).

Din datele prezentate reiese lipsa de specificitate structurală a vitaminei E: înlocuirea unor grupări metil din formula alfa-tocoferolului cu grupări alkilice sau esterificarea grupărilor oxidrilice nu suprimă, ci numai diminuă, activitatea vitaminică. Pe de altă parte, derivați foarte apropiați chimic de structura alfa-tocoferolului pot fi lipsiți complet de activitate vitaminică: astfel, tocoferolchinona este un derivat lipsit de activitate de tip vitamină E, dar manifestă o surprinzătoare activitate de tip vitamină K.

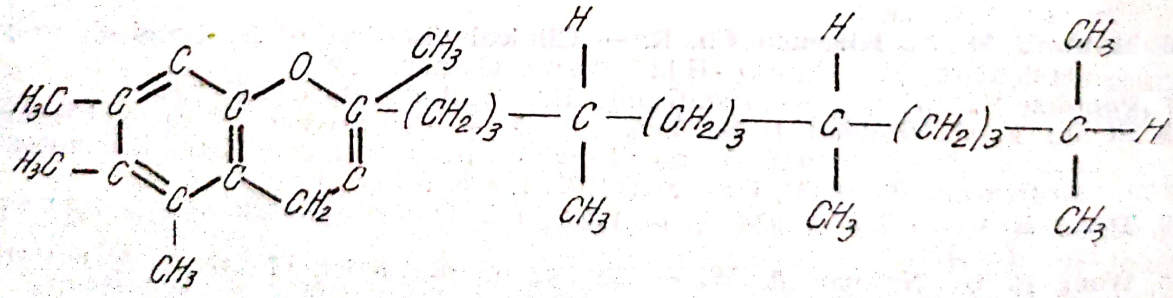


Fig. XI.15 — Alfa-tocoferolul.

Proprietăți și distribuție. Alfa-tocoferolul este un ulei vîscos, galbendeschis, stabil la temperaturi înalte (degradîndu-se la peste 200°C, ceea ce face să nu fie distrus în timpul preparării alimentelor), dar care este ușor distrus prin oxidare, ca și prin acțiunea razelor ultraviolete, în timp ce lumina albă nu are un asemenea efect. Distrugerea sa prin oxidare este mult accelerată de prezenţa unor metale avînd rol de catalizator. Este insolubil în apă, dar solubil în grăsimi, alcool, benzen, eter de petrol etc.

În afară de substanţele oxidante (peroxizi, ozon, permanganat, acid perbenzoic, brom, clor, azotat de argint), tocoferolii sînt distruşi de substanţe alcaline (chiar în diluţii mari), dar nu sînt influenţaţi de acizi în concentraţii mici.

În organism, tocoferolul exercită o acţiune antioxidantă pentru o serie de compuşi, cum sînt acizii graşi nesaturaţi, vitamina A, carotenii.

Tocoferolii sînt principalii protectori antioxidanţi ai grăsimilor naturale şi ai uleiurilor, jucînd un rol important în prevenirea rîncezirii acestora, motiv pentru care sînt adesea adăugaţi unor alimente.

Alfa- şi beta-tocoferolul se găsesc în special în uleiuri de germeni de grîu, în timp ce gamma-tocoferolul se găseşte predominant în germeni de porumb şi bumbac. Vitamina E este larg răspîndită în natură şi este în general asociată cu grăsimile şi uleiurile din seminţe şi boabe. Se găseşte de asemenea în ouă, ficat, ca şi în frunzele verzi. Germenele de grîu este una dintre cele mai importante surse de vitamină E, din care se şi extrage, fiind alături de dl-alfa-tocoferolul sintetic forma cea mai utilizată în terapeutică. Tabelul XI.4 prezintă conţinutul principalelor alimente în vitamină E (mg/100 g aliment).

Tabelul XI.4

Conţinutul în tocoferol al alimentelor

Mere	0,3 mg%	Făină de grîu	1,6 mg%
Vişine	0,13 mg%	Porumb	2,2—3,5 mg%
Grape-fruit	0,25 mg%	Pîine neagră	2,1 mg%
Portocale	0,23 mg%	Ulei de peşte	20 mg%
Prune	0,7 mg%	Ulei de porumb	19 mg%
Asparagus	1,4 mg%	Ulei germen porumb	250 mg%
Varză de Bruxelles	1 mg%	Ulei seminţe bumbac	30—92 mg%
Morcovi	0,45 mg%	Ulei alune	30—36 mg%
Mazăre	4—6 mg%	Ulei soia	31—120 mg%
Ţelină	2,6 mg%	Ulei floarea soarelui	49 mg%
Andive	2,0 mg%	Unt	2,1—3,3 mg%
Cartofi pai	6,4 mg%	Unele brînzeturi	1 mg%
Soia uscată	6—11 mg%	Ficat	1 mg%
Spanac	2,3 mg%	Creier de viţel	1,2 mg%
Alune	6—6,5 mg%	Sardele	1,1 mg%
Seminţe floarea soarelui	44 mg%	Ton	6,3 mg%
Germeni de grîu	14,5—27 mg%	Ou (bucata)	0,8 mg%

Valorile normale ale tocoferolemiei la om se situează între 7—16 mg% (1), scăderea concentraţiei sub 4 mg% fiind considerată a traduce instalarea carenţei. În vederea aprecierii mai corecte a eventualului deficit de vitamină E, este recomandabil să se controleze simultan şi cantitatea de beta-lipoproteine circulante, de care este în mod normal legată.

Tehnicile de dozare sînt laborioase. Pentru uzul clinicii, se foloseşte testul de hemoliză Rose şi Gyorgy sau testul Harris şi Embree, care evidenţiază rezistenţa osmotică a eritrocitelor sub influenţa peroxidului de hidrogen și a acidului dialuric, rezistență paralelă cu concentrația plasmatică de alfa-tocoferol. În mod normal, hemoliza apare la o tocoferolemie sub 4 mg%.

Necesarul de tocoferol este apreciat la 5—15 U.I. (o unitate internațională=1 mg acetat de dl-tocoferol). Alimentele conțin și alți tocoferoli a căror activitate este, în general, mai redusă decît aceea a alfa-tocoferolului. Pentru calcularea echivalentelor în alfa-tocoferol, cantitatea celorlalți tocoferoli se multiplică cu anumiți factori (de ex.: pentru beta-tocoferol cu 0,5; pentru gamma-tocoferol cu 0,1; pentru delta-tocoferol cu 0,3).

Metabolism și rol fiziologic. Vitamina E este hidrolizată în intestinul subțire și resorbită în prezența sărurilor biliare. În plasmă, circulă inițial sub formă liberă, apoi legată de beta-lipoproteine. Tocoferolul este regăsit în majoritatea țesuturilor și organelor, dar mai ales în ficat (care pare a constitui un adevărat rezervor), dar și în țesutul gras, hipofiză, suprarenală, testicul. Unii cercetători subliniază prezența alfa-tocoferolului în retina de bou, în plămînul de făt uman, precum și în lichidul de lavaj traheal, adică în organele afectate de carența de vitamină E la nou-născuți (2). Excreția sa se face predominent prin căile biliare (80% în decurs de o săptămînă), restul fiind eliminat prin urină, sub formă de compuși glicuronici de acid tocoferonic și de gamma-lactona sa.

Cît privește repartiția vitaminei între mamă și făt, există unele particularități care ar putea explica — cel puțin parțial — sindroamele carențiale ale nou-născuților. Astfel, în timp ce fătul uman de 5 luni conține numai 1 mg de tocoferol, iar la termen circa 20 mg, la femeia adultă cantitatea de tocoferol atinge 160 mg/kgcorp, iar la bărbat 50 mg/kgcorp. Cantitatea mai scăzută de vitamină E la fătul uman, ca și la nou-născut, pare a fi dependentă mai puțin de greutatea corporală propriu-zisă și mai mult de cantitatea de grăsimi conținută. La naștere, tocoferolul plasmatic se găsește în aceeași concentrație atît la copii născuți la termen, cît și la prematuri (2—3 mg%), cantitate mai redusă decît la mamă (7—20 mg%).

Date de fiziologie atestă faptul că vitamina E poate preveni peroxidarea grăsimilor, protejînd astfel membranele celulare de efectul nociv al contactului cu oxigenul, această funcție fiind însă dependentă de structura regimului alimentar, mai ales de raportul vitamină E/acizi grași neesterificați. Harris și Embree ajung la concluzia, împărtășită de majoritatea cercetătorilor, că raportul optim alimentar este de 0,6 g dl-alfa-tocoferol la 1 mg acizi grași nesaturați.

Carența de vitamină E duce la instalarea unor sindroame care diferă după specie, ca:

— Sterilitate la șoareci (dar și la alte animale).
— Encefalomalacie la păsări.
— Miopatii la păsări și mamifere.
— Anemie la primatele neumane ca și la porcine.
— S-au mai descris: acumularea de pigment ceroid în musculatura netedă a tractului gastrointestinal, ca și în alte țesuturi, inclusiv miocardul. Deși la om nu se cunoaște un sindrom caracteristic de deficit de vitamină E, depuneri de pigment ceroid însoțind sechelele unei miopa-

tii au fost descrise la bolnavii suferind de fibroză chistică a pancreasului cu malabsorbție importantă, în special de grăsimi.

În ceea ce privește locul ocupat de vitamina E în eritropoieză, unii autori cred că poate fi socotită factor eritropoietic, rol contestat însă de majoritatea cercetătorilor.

Rolul vitaminei E în organism și implicațiile ei în unele sindroame clinice. Din punct de vedere biochimic, vitamina E are o acțiune intens antioxidativă, care îi permite să capteze radicali ce rezultă fie în cursul unor metabolisme (biosinteza prostaglandinelor, a prostaciclinei, tromboxanului, leukotrienelor, acizilor grași hidroxilați), fie sub influența unor factori de mediu (raze X, ultraviolete, unii izotopi, combinații azo- și nitrozo- etc.). Acești radicali sînt toxine celulare care, în prezența O_2 lezează membranele celulare prin peroxidarea acizilor grași polinesaturați din lipide, componenți esențiali ai membranelor celulare.

Alături de sistemul antioxidativ propriu organismului, vitamina E contribuie la împiedicarea peroxidării lipidice din membranele celulare. Administrarea unor doze mari de vitamină E (peste 300 mg/zi) poate compensa parțial deficiențele sistemelor antioxidative proprii organismului, deficiențe care apar paralel cu vîrsta, realizînd astfel o protecție satisfăcătoare împotriva oxidărilor membranare. S-a atribuit vitaminei E și un oarecare rol antiaterogen, datorită împiedicării peroxidării lipidelor.

Vitamina E intervine așadar în mod esențial în protecția membranelor celulare. Scăderea concentrației sanguine de vitamină E duce la creșterea peroxidării lipidelor și în special a acizilor grași polinesaturați, cu efect negativ manifest la nivelul eritrocitului, plămînului și retinei. Astfel, la nou-născuții prematuri, a fost descrisă o anemie hemolitică curabilă prin adaos de vitamină E. Carența de vitamină E mai este implicată încă în două boli ale prematurității, și anume: fibroplazia retrolentală a fundului de ochi și displazia bronhopulmonară, în ambele fiind implicat rolul toxic al oxigenului asupra organismelor imature cu deficite ale sistemelor antioxidante.

Studii recente arată că vitamina E ar modifica concentrația lipoproteinelor plasmatice, scăzînd VLDL și colesterolul LDL și producînd, de asemenea, o creștere a fracțiunii HDL. Walter, administrînd 900 mg/zi de vitamină E a observat, după două săptămîni, o scădere a colesterolului cu 57%, care însă revine la valorile inițiale la întreruperea tratamentului (3). Administrarea îndelungată de vitamină E asociată cu exerciții de mers și suprimarea fumatului a dus la rezultate favorabile, clinice și hemodinamice (ameliorarea fluxului arterial la 73% dintre bolnavii tratați) în claudicația intermitentă aterosclerotică. Efecte favorabile au fost comunicate și în angina pectorală (300 mg vitamină E+0,8 mg seleniu zilnic, timp de 2—3 ani) de Desaulniers (3).

Unii autori afirmă că între cantitatea de vitamină E din alimente și compoziția țesutului adipos există unele raporturi semnificative (4).

În ultimul timp, cercetările au relevat și intervenția vitaminei E în unele procese imune (5; 6).

Rezistența antiinfecțioasă pare a crește prin suplimentarea alimentației cu vitamină E. Astfel, adăugînd 150—300 mg vitamină E la 1 kg alimente, se remarcă o rezistență crescută a puilor de găină la infecția experimentală cu *Escherichia coli*. Adăugarea a 180 mg de dl-alfa-tocoferol la 1 kg alimente duce la creşterea procentului de supravieţuiri de la 20 la 80 a şoarecilor vaccinaţi în prealabil cu vaccin polizaharidic pneumococic cărora li se administrează o cultură de pneumococi virulenţi tip 1.

Imunitatea umorală. Grupuri diferite de cercetători au demonstrat în mod convingător că adaosul de cantităţi moderate de vitamină E la alimentaţia animalelor creşte în mod semnificativ răspunsul umoral la vaccinare. Asemenea constatări au fost făcute în cazul vaccinului antiencefalomielită echină venezueliană care, administrat la cobai care au primit în prealabil dl-alfa-tocoferol intramuscular, duce la creşterea titrului de anticorpi superior celui observat la animalele la care nu s-a administrat vitamină E. Aceleaşi observaţii au fost făcute şi faţă de titrul anticorpilor după administrarea vaccinului anticolibacilar (la şoareci şi la puii de găină), a toxinei tetanice precum şi a vaccinului anti-*brucella abortus*.

Alte efecte ale administrării vitaminei E în exces. Corwin şi Shloss descriu stimularea reacţiilor mitogene sub influenţa vitaminei E în celulele splenice murine. Heinzerling şi colab. constată că suplimentarea alimentaţiei şoarecilor cu vitamină E (şoareci imunizaţi cu vaccin antipneumococic) duce la creşterea de peste patru ori a indicelui fagocitic al leucocitelor comparativ cu animalele hrănite cu dietă obişnuită.

Likoff şi colab., ca şi Tangerdy şi colab. au remarcat scăderea sintezei prostaglandinelor în celulele splenice ale puilor de găină hrăniţi cu o dietă bogată în vitamină E. Alţi cercetători (7) remarcă faptul că deficitul de vitamină E antrenează scăderea sintezei de prostaciclină în aorta de iepure, fapt interesant prin prisma rolului PGI_2 în menţinerea homeostaziei sanguine.

Studiile lui Heinzerling şi colab. sugerează şi ideea că efectele imunostimulante ale vitaminei E sînt crescute prin administrarea concomitentă de seleniu. Deficitul alimentar în vitamină E şi seleniu reduce activitatea glutationperoxidazei plasmatice (enzimă care are seleniul ca element constitutiv).

Efecte toxice posibile ale administrării dozelor mari de vitamină E. Au fost descrise: iritaţie la locul de injecţie; inhibiţie a sintezei plachetare de prostaglandine; potenţarea coagulopatiei datorită deficitului de vitamină K; diminuarea fibrinolizei; creşterea eliminării urinare a creatinei; inhibiţie în sinteza colagenului; hepatomegalie; scăderea agregării plachetare; încetinirea cicatrizării plăgilor. Este însă important de subliniat că nici unul dintre aceste efecte negative nu a fost observat la om.

Patologie. Anemia hemolitică a imaturităţii prin carenţă de vitamină E survine de obicei în a doua lună de viaţă la copii născuţi prematur, cu greutate mică (în general sub 1 500 g). Alimentaţia carenţată în vitamină E joacă un rol în instalarea acestei afecţiuni la unii copii imaturi accentuat subponderali, alături de un raport incorect vitamină E/acizi graşi polinesaturaţi în dietă şi în prezenţa unor *stress*-uri oxidante (cort de oxigen menţinut mult timp).

Afecţiunea a fost descrisă iniţial de Dinning şi Day la maimuţe rhesus, la care se manifestă prin anemie severă, reticulocitoză redusă şi hiperplazie roşie a măduvei osoase. Sub tratament cu vitamină E, apare o reticulocitoză importantă, iar anemia se remite complet. Eritrocitele sînt în general normocrome, dar cu semiviață care scade de la 150 la 10 zile (studiu făcut cu ^{51}Cr). Unii autori cred că această afecțiune apare numai la animale care prezintă anomalii intrinseci ale hematiilor circulante, fapt care pare confirmat prin modificări morfologice socotite caracteristice ale măduvei osoase (eritroblaști cu cromatină nucleară omogenă, cu peste 30% dintre celule multinucleate, precum și scădere a sintezei de protoporfirină).

Acest tip de anemie nu a fost descris la șoareci și șobolani hrăniți cu alimentație carențiată în vitamină E. La aceste animale se produce însă o anemie hemolitică severă (evidențiabilă și prin testul Rose și Gyorgy). În legătură cu acest tip de anemie, trebuie reținut și faptul că s-a descris și o anomalie în metabolismul fierului, tradusă prin scăderea fierului seric și creșterea capacității de fixare a fierului; de asemenea s-a semnalat și o creștere a concentrației de protoporfirină în sîngele total de la 82 la 132 µ% (8). Se pare că în această tulburare fierul este blocat în mușchi.

Cercetările făcute pe oameni au arătat apariția numai a unor modificări minime. Carența de vitamină E la adulți nu a produs decît o discretă scădere a duratei de viață a eritrocitelor. Nici la copiii prematuri un regim carențat în vitamină E nu a antrenat apariția unor modificări majore. Într-un studiu făcut pe imaturi hrăniți cu un regim carențat în vitamină E și conținînd un exces de acizi grași polinesaturați, s-a remarcat instalarea unui sindrom caracterizat prin edeme, eritem papular, uscarea și depigmentarea pielii, creșterea numărului de trombocite, precum și tendința de fragmentare a eritrocitelor. Un alt studiu pe imaturi hrăniți cu un regim carențat în vitamină E nu a reușit să evidențieze nici o tulburare semnificativă a coagulării: factorii II, III, IV, VII, VIII, IX, X, XI, XII; fibrinogen; timp de protrombină; timp de coagulare a trombinei; antitripsina; alfa-2-macroglobulina (9).

Un deficit cronic de vitamină E apare în mod obișnuit la unele categorii de bolnavi cum sînt cei cu a-beta-lipoproteinemie, sprue, fibroză chistică a pancreasului, rezecții largi de intestin subțire, boli inflamatorii intestinale, atrezie biliară, sindroame malabsorbtive majore. Pe lîngă tulburările caracteristice afecțiunii respective, acești bolnavi prezintă o sensibilitate crescută la hemoliză în prezența unei soluții de peroxid de hidrogen, durata de viață a eritrocitelor se reduce moderat, apar depuneri de pigment ceroid în musculatura netedă, miopatii și distrofii axonale asemănătoare celor descrise la animalele sensibile supuse carenței de vitamină E.

Fibroplazia retrolentală (RLF) este o afecțiune gravă a imaturității cu supraponderabilitate importantă și care conduce frecvent la orbire. Relația dintre această afecțiune și carența de vitamină E a ridicat două probleme importante și anume:

— Existența unei legături cauză-efect între carența de vitamină E și fibroplazia retrolentală, problemă ridicată de reducerea incidenței RLF prin administrare de vitamină E.

— Relația dintre producerea RLF și expunerea la acțiunea oxigenului.

Există astăzi o întreagă literatură asupra toxicității oxigenului, atît la imaturii subponderali, cît și la adulți (10), toxicitate datorită acțiunii sale oxidante exercitate asupra unor organe și țesuturi și care apare în anumite condiţii favorizante. Hiperoxia produce „lezarea“ unor produşi înalt reactivi metabolic cum ar fi unele enzime celulare, ADN şi componentele lipidice ale membranelor. Acestei acţiuni nocive i se opun superoxiddismutaza (SOD), catalaza, glutationoxidaza, glutationreductaza, glucozo-6-fosfatdehidrogenaza, vitaminele E şi C şi, probabil, unii componenţi tiolici (cisteina şi cisteamina). Creşterea nivelului O_2-radicali liberi produşi în timpul hiperoxiei poate depăşi puterea antioxidantă a sistemelor de apărare. Tratamentul cu superoxiddismutază asociată vitaminelor antioxidante a fost unul dintre primele succese terapeutice în combaterea excesului de O_2-radicali liberi. Se pare că şi tratamentul cu endotoxină bacteriană ar avea rol important, în special în protecţia pulmonară faţă de hiperoxie, acest tratament ducînd la creşterea rapidă a titrului enzimelor antioxidante.

Fibroplazia retrolentală, sau retinopatia imaturităţii (Phelps, 11) este o afecţiune gravă în care retina devine ischemică prin vasoobliterare la unii copii imaturi. Se dezvoltă neoarteriole retiniene, după care urmează faza cicatriceală cu orbire consecutivă, asociată unei imaturităţi marcate, în care un rol nociv major îl joacă o terapie prelungită cu oxigen. La aceste fenomene se adaugă, de obicei, bradicardie, perioade de apnee, stare septică, hemoragii în axul nervos central (12).

În ceea ce priveşte rolul protector exercitat de administrarea vitaminei E, diferite statistici publicate dau rezultate contradictorii şi deci neconcludente. Trebuie însă ţinut seama de faptul că afecţiunea apare la imaturi cu o greutate în general sub 1 350 g (în unele statistici chiar sub 1 000 g). În statisticile lui Kittner şi colab.; Milner şi colab.; Puklin şi colab.; Finer şi colab., mortalitatea a variat între 12,3 şi 35%. Orbirea apare de asemenea în proporţii diferite, variind între 0 şi 9,8%. Unele studii efectuate în condiţii de rigoare ştiinţifică par a susţine rolul pozitiv al administrării vitaminei E în diminuarea incidenţei şi limitarea formelor grave de fibroplazie retrolentală (13).

Coexistenţa RLF cu enterocolita necrozantă a fost rareori semnalată, deşi ea pare mult mai frecventă. Pare deci posibil ca această asociere gravă să fie cauza a numeroase decese şi poate chiar a unor eşecuri ale tratamentului cu vitamină E, mai ales cînd aceasta este administrată pe cale orală. Cît priveşte hemoragiile din sistemul nervos central, acestea sînt relativ comune la copiii prematuri şi cauza cea mai cunoscută de moarte neonatală. Pare iluzorie şi nefondată opinia lui Chiswick şi colab. că administrarea de vitamină E ar reduce incidenţa hemoragiilor în sistemul nervos central al imaturilor. Ideea administrării profilactice de vitamină E la nou-născuţi poate avea însă valoare în diminuarea frecvenţei şi gravităţii unor afecţiuni considerate a avea printre factorii lor etiologici şi o carenţă de tocoferol.

Displazia bronhopulmonară (BPD). În mod fiziologic, plămînul este organul cel mai direct şi acut expus la hiperoxie, iar acest fenomen produs la un nou-născut subponderal poate avea efecte nocive importante. Iniţial, se instalează o primă fază acută, de agresiune, urmată de una subacută şi cronică proliferativă. Din punct de vedere morfologic, faza acută se însoţeşte de edem perivascular, peribronşic şi alveolar, precum şi de hemoragii intraalveolare cu necroză extensivă variabilă a endoteliului pulmonar şi a celulelor epiteliale de tip I. Faza proliferativă este caracterizată prin resorbția progresivă a exsudatelor și întreruperea septului alveolar, prin hiperplazia celulelor interstițiale, ca și a celulelor alveolare de tip II — relativ rezistente la acțiunea oxigenului. Schimburile gazoase sînt îngreunate, iar depuneri de colagen în grade variate, ca și de elastină, în interstițiul alveolar, agravează și mai mult dificultățile de difuziune a gazelor respiratorii.

În același sens pledează și studiul pe șobolani făcut de Chizzolini și colab. (14), care demonstrează că și colagenul muscular crește la animalele cu regim carențat în vitamină E, fapt susținut și de alte studii experimentale. Asemenea modificări au fost descrise și la copiii imaturi subponderali carențați în vitamină E și supuși hiperoxiei.

Asocierea hiperoxiei cu hiperbarismul duce la apariția primelor modificări în arborele respirator al omului după 6—12 ore de expunere. Apare inițial simptomatologia unei iritații traheobronhice, precum și o scădere semnificativă a complianței pulmonare. Problema este importantă datorită administrării oxigenului hiperbar într-un număr de situații diferite (imaturi; înecați; tratamentul gangrenei gazoase; tratamentul osteitei cronice nedureroase produse de germeni anaerobi; tratamentul intoxicației oxicarbonate; munca în cheson; scafandri etc.).

Displazia bronhopulmonară (BPD) beneficiază de tratamentul precoce cu vitamină E (15; 16; 17; 18).

O statistică a noastră pe 68 adulți suferind de scleroemfizem pulmonar sever relevă existența imaturității și a expunerii la tratament precoce cu oxigen a unui număr de 57 dintre aceștia, cifră semnificativă și care sugerează existența unor sechele, la distanță în timp, a unor forme moderate de displazie bronhopulmonară.

Modificări neurologice în tulburări ale resorbției lipidelor. Observații recente au arătat că datorită unui deficit de vitamină E se poate constitui un tablou clinic neurologic, cu tulburări ale reflexelor, a sensibilității și motilității și cu apariția unei oftalmoplegii; substratul său morfopatologic este o distrofie neuroaxonală. Aceste tulburări apar mai ales la copiii cu alterări ale resorbției de lipide în cursul unor perturbări ale fluxului biliar sau al unei mucoviscidoze. În *epidermoliza buloasă ereditară* observată uneori la nou-născuți eflorescențele pot fi favorabil influențate prin doze mari de vitamină E (1—2 g/zi) (19).

BIBLIOGRAFIE — Vitamina E

1. **Le Boulanger J., Serog P., Apfelbaum M.** — în: Pharmacologie clinique. Bases de la thérapeutique, Exp. Scient. Franc., 1979, vol. 2, p. 2 124—2 126.
2. **Bieri J. G., Farell P. M.** — Vitamin E, Vitamin Horm., 1976, **34**, 31—75.
3. * * * — Internationales Vitamin E Symposium, Paris, 1983, Ther. Woche., 1984, 1 875.
4. **Debry G.** — Polyunsaturated fatty acids and vitamin E, their importance in human nutrition. Ann. Nutr. Alim., 1980, **34**, 337—350.
5. **Brenner R. L. I., Boxer L. A.** — Role of membrane vitamin E and cytoplasmic glutathione in the regulation of phagocytic functions of neutrophyles and monocytes, Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol., 1979, I, 71—76.
6. **Baisel W. R.** — Single nutrients and immunity. Am. J. Clin. Nutr., 1982, suppl., **35**, 431—433.
7. **Chan A. C., Leith K. M.** — Decreased prostacycline synthesis in vitamin E deficient rabbit aorta, Am. J. Clin. Nutr., 1981, **34**, 2 341—2 347.

8. **Chou A. C., Brown G. O. Jr., Fitchum C. D.** — Abnormalities of iron metabolism and erytropoiesis in vitamin E-deficient rabbits, Blood, 1978, 58, 187.
9. **Zipulsky A., Bell E. F., Brown E. J.** şi colab. — The effect of vitamin E supplementation on blood coagulation tests in premature infants, Pediatr. Res., 1979, **13**, 444.
10. **Frank L., Massaro D.** — Oxygen toxicity, Am. J. of Med., 1980, **79**, 117—126.
11. **Phelps D. L.** — Vitamin E and retrolental fibroplasia, Pediatrics, 1982, **70**, 420—425.
12. **Gunn R. R., Eastdown J., Outbridge E. W.** şi colab. — Risk factors in retrolental fibroplasia, Pediatrics, 1980, **65**, 1 096.
13. **Phelps D. L., Rosenbaum A. L.** — Vitamin E in kitten oxygeninduced rethinopathy. II. Blockage of vitreal neovascularisation, Arch. Ophtalmol., 1979, **97**, 1 522—1 526.
14. **Chizzolini R., Brachi P., Cabassi E., Maggi E.** — Effect of vitamin E defficiency on rabbit intramuscular collagen, Am. J. Clin. Nutr., 1982, **35**, 1 018—1 022.
15. **Ehrenkranz R. A., Ablow R. C., Warshaw J. B.** — Prevention of bronho-pulmonary dysplasia with vitamin E administration during the acute stage of respiratory distress syndrome, J. Pediatr., 1979, **95**, 873—878.
16. **McClug H. J., Backes C., Lavin A., Kerzner B.** — Prospective evaluation of vitamin E therapy in premature infants with hyaline membrane disease, Pediatr. Res., 1980, **14**, 604.
17. **Abassi S., Johnson L., Boggs T.** — Effect of vitamin E by infusion in sick small premature infants at risk for BPD, Ped. Res., 1980, **14**, 638.
18. **Saldanha R. L., Cepeda E. E., Poland R. L.** — Effect of prophylactic vitamin E on the development of broncho-pulmonary dysplasia in high risk neonates, Pediatr. Res., 1980, **14**, 650.
19. **Stehr, K.** — Bedeutung der Vitamin E in der Kinderheilkunde, Ther. Woche, 1983, **41**, **5 316**.

VITAMINELE P
(flavonoidele)

Vitaminele P sînt din punct de vedere chimic heterozide, aparţinînd grupei flavonelor. Ele sînt flavonglicozide, de unde denumirea de flavonoide date acestor vitamine. Printre flavonglicozide se citează: hesperidozidul sau hesperidina, eriodictina, cvercitrina sau cvercitrozidol, rutinul etc.

Vitaminele P sînt extrase din sucul de lămîie. Ele sînt substanţe mai active decît vitamina C în tratamentul fragilităţii capilare.

Rol fiziologic. Vitaminele P, ca sisteme oxidoreducătoare, au rol în mecanismul transferului de hidrogen şi în procesele energetice intervenind în procesele respiratorii celulare, în metabolismul glucidic, proteic, în metabolismul apei şi electroliţilor. După administrarea de vitamină P creşte calciul sanguin.

In vitro, vitamina P inhibă acţiunea hialuronidazelor, enzime de permeabilitate (2).

Carenţă. În scorbut, ar exista o carenţă asociată de vitamină P, carenţă care ar fi responsabilă de apariţia peteşiilor, în timp ce carenţa de vitamină C ar fi responsabilă de hemoragiile subcutanate şi musculare (1).

Singura acţiune cunoscută a vitaminei P este efectul său asupra fragilităţii capilare.

Tratamentul semnelor de carenţă de vitamină P constă în administrarea sucului de lămîie.

BIBLIOGRAFIE — Vitaminele P

1. **Lederer J.** — Diététique du médicin practicien, Ed. Masson, 1963.
2. **Soru Eugenia** — Biochimie medicală, vol. I, Ed. Medicală, București, 1959.

VITAMINA PP

Vitamina PP a fost intuită de Goldberger (1925), ca un factor alimentar preventiv al pelagrei (Pellagra Preventive) fiind apoi confirmată și identificată de Elvehyem ca amida acidului nicotinic (1937).

Structură. Nucleul de bază al vitaminei PP, care este piridinic (fig. XI.16), provine din dehidrogenarea unui nucleu saturat eterogen format din 5 C și 1 N=piperidina.

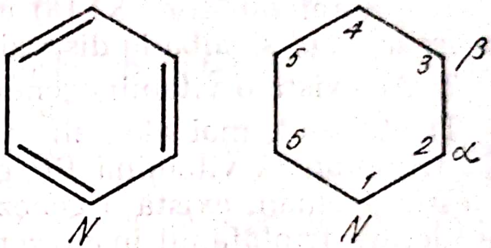


Fig. XI.16 — Structura de bază a vitaminei PP — nucleul piridinic.

Niacina este acidul nicotinic. Pe atomul de C numerotat 3, deci în beta prin raport cu N numerotat cu 1, se fixează o formațiune carboxilică COOH și rezultă acid piridin-3-carboxilic sau acid nicotinic (fig. XI.17). Amida sa este tocmai vitamina PP. Denumirea de acid nicotinic este dată de Huber, care obține nicotina cu bicromat de K, în prezența acidului sulfuric.

Activitate biologică. Vitamina PP este un element indispensabil în constituția unor coenzime complexe ca difosfopiridinnucleotidul (NAD) și trifosfopiridinnucleotidul (NADP), numite și coenzimele I și II sau codehidrogenazele I și II.

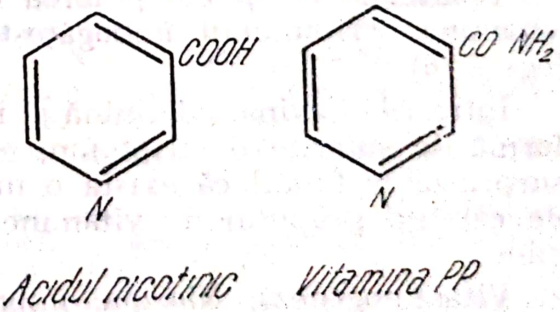


Fig. XI.17 — Vitamina PP și acidul nicotinic.

Fermenții care conțin aceste două coenzime sînt strîns legați de cofermenții riboflavinici (FP și FAD) și de sistemul de citocromi a, b și c (aceștia sînt mai puțin fermenți și mai mult transportori de electroni). Împreună, joacă un rol deosebit în dehidrogenare.

— O dehidrogenază piridinică (NAD) transmite H^+ la o flavoproteină, care o trece, la rîndul său, la un citocrom ce o fixează pe O_2 (un exemplu este oxidarea glucozo-6-fosfatului în acid 6-fosfogluconic).

Rezultă de aici marea importanță pentru ființa vie (de la structurile unicelulare la om) a acestor coenzime, care au un nucleu de vitamină PP și, în ultimă analiză, importanța vitaminei PP pentru organism. Viața este imposibilă fără aceste coenzime și deci fără vitamină PP. O dispariție completă a ei atrage moartea în mod fulgerător.

Metabolism și rol fiziologic. Originea vitaminei PP este triplă.

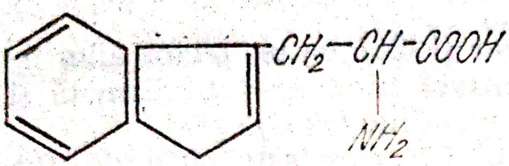


Fig. XI.18 — Formula chimică a triptofanului.

1. Există o sursă alimentară, arătată în paginile anterioare. Se găsește mai ales în carne, ouă, lapte, pește și mai puțin în cereale.

2. Triptofanul (fig. XI.18) este provitamina PP utilizabilă cu condiția ca organismul să aibă la dispoziție piridoxină.

3. Ar exista o vitaminogeneză intestinală.

Triptofanul, mai ales alfa-triptofanul, este provitamina PP. Trecerea din triptofan la vitamină PP este diferită la animal față de bacterii. În intestinul uman, există o geneză microbiană de vitamină, avînd ca punct de plecare triptofanul în prezența fosfatului de piridoxină. Mai întîi, este convertit în kinureină (prin intermediul acidului indolpiruvic, care trece în fenilkinureină 3-hidroxikinureina). La nivelul ficatului și rinichiului, aceasta trece în acid hidroxiantranilic, care se transformă în țesuturile menționate în acid nicotinic (4, 2). Transformarea necesită prezența piridoxinei. Din 60 mg triptofan se produce aproximativ 1 mg vitamină PP.

Influența alimentelor în apariția pelagrei este în legătură cu bogăția lor în triptofan și nu rareori un astfel de regim devine suficient pentru vindecarea pelagrei. Laptele este un aliment antipelagrogen excelent tocmai datorită bogăției sale în triptofan și de aceea consumul său cu mămăligă evită pelagra. În experiențe, substituirea de exemplu cu gelatina (săracă în triptofan) produce o scădere imediată a N-metilpiridinuriei.

Țesuturile au și ele puterea de a transforma acest acid aminat în vitamină. Triptofanul îmbogățește țesutul în vitamină PP liberă sau legată (6).

Între riboflavină, adermină și nicotinamidă, așa cum reiese din transformările suferite de triptofan, există o strînsă legătură. Deci nu este surprinzător faptul că există o intricare în pelagră a simptomelor date de carența grupului de vitamine B și în particular a acestor 3 vitamine.

Vitaminogeneza. Niacina, împreună cu tiamina, riboflavina și piridoxina, au geneză intestinală sigură. Sinteza s-ar face în aerobioză, iar distrugerea în anaerobioză.

Repartiția vitaminei PP în organism. O găsim în sînge în cantități normale între 230—650 µg/100 ml. Este mult mai concentrată în hematii (70% față de 20% în leucocite, 10% în plasmă).

— în LCR: 56—120 µg/100 ml;

— în ficat: 9—25 µg/100 g.

În pelagră, cantitatea nicotinamidei scade uneori.

Necesarul zilnic variază între 18—23 mg la bărbat, după munca depusă, și la femeie între 12—15 mg.

Un regim de lapte, carne, cereale aduce în jurul a 25 mg pe zi vitamină PP.

Eliminarea vitaminei PP se face prin sudoare, lapte și, în mod special, prin urină.

În urină, se elimină o mică parte sub formă de amidă nicotinică (7%) (9). O altă parte se elimină sub formă de trigonelină și N-metilnicotinamidă (N-metilpiridina). Metilarea face nicotinamida inactivă. La om, se elimină mai ales sub a doua formă. Alimentația favorizează grupul metil necesar eliminării. Rezultă de aici importanța metioninei și colinei în dietă.

Vitamina PP nu se elimină sub formă de coenzime piridinice.

Proprietățile farmacodinamice mai importante ale vitaminei PP, menționate pe scurt, sînt:

— nu are efect asupra metabolismului hidrocarbonatelor;

— nu are efect asupra travaliului muscular;

— are o acțiune vasodilatatoare la nivelul pielii, circulației cerebrale și a celei coronariene. Este o acțiune evidentă la cei mai mulți oameni și survine la cîteva minute de la injecție sau chiar de la ingestie. Individul prezintă o congestie a feței, uneori mici amețeli și cefalee, hipertermie cutanată, uneori un raș urticarian. Toate sînt de scurtă durată. Experimental, s-a observat că există o vasodilatație a arteriolelor cutanate, în creier și în măduvă, de asemenea o modificare de tensiune a LCR. Crește debitul circulator în membrele superioare, creier și coronare. La om, se pare că ar avea și o acțiune colagogă și coleretică. Aceste efecte sînt anulate de glicină și de adrenalină. Antihistaminicele nu au nici un efect.

BIBLIOGRAFIE — Vitamina PP

1. **Bender D. A.** și colab. — Probable mechanisms of regulation of the utilization of dietary triptophan nicotinamide and nicotinic acid as precursors of nicotinamide nucleotides in the rat, Brit. J. Nutr., 1982, 119—127.
2. **Bernofsky C.** — Physiology aspects of pyridine nucleotide regulation in mammals, Mol., Cell. Biochem., 1980, Dec. 16.33 (3) 135—43 (116—ref).
3. **Bures F. A.** — Pruritus associated with niacinamide, J. Am. Acad. Dermatol., 1980, 530—1.
4. **Green A. R.** și colab. — Metabolism of an oral tryptophan load II. Effect of pretreatment with the putative tryptophan pyrolase inhibitors nicotinamid or allopurinol, Brit. J. Clin, Pharmacol., 1980, 611—5.
5. **McKee R. W.** și colab. — Determination of nicotinamide and metabolic products in urine by high performance liquid chromatography, J. Chromatogr., 1982, 309—17.
6. **Khalmuradov A. G.** și colab. — Mecanism of participation of vitamin PP and its nucleotide derivatives in neuromuscular transmission in smooth muscle, Ukr. Biokhim., 1981, 79—82 (Eng. abstr.).
7. **Kryzhanovski G. N.** și colab. — Further study of the antiepileptic properties of nicotinamide, Biul. Eksp. Biol. Med., 1981, 42—5 (Eng. abstr.).
8. **Pamukcu A. M.** și colab. — Protective effect of nicotinamide on bracken fern induced carcinogenicity in rats, Nutr. Cancer., 1981, 86—93.

9. **Petterson J. I.** și colab. — Effect of nicotinamide intake on urinary excretion of N_1 methyl-nicotinamide and oxidation of $(7_a$—$14_c)$ tryptophan in the rat, J. Nutr., 1982, 776—81.

10. **Romanenenko A. V.** și colab. — Mechanism of action of vitamin PP and nicotinamide nucleotides on neuromuscular transmission in guinea pig taenia coli, Dokl. Akad. Nauk SSSR, 1980, 493—6.

VITAMINA K

În 1930, Dam a observat că la puii de găină care primeau o alimentație săracă în lipide, apăreau hemoragii mucoase și cutanate. Dam și Schöhheyder au stabilit, în 1935, că această diateză hemoragică s-ar datora lipsei unei vitamine care se găsește în frunzele verzi.

Structură și proprietăți chimice. Izolarea vitaminei și precizarea formulei a fost făcută de Doisy. Menadiona (2-metil, 1-4-naftochinona) reprezintă substanța de bază a vitaminelor K (fig. XI.19). Există vitamina K_1 și K_2, ambele produse naturale (fig. XI.20).

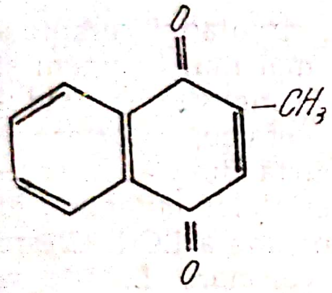


Fig. XI.19 — Menadiona (2-metil, 1-4-naftochinona).

Atît vitamina K_1, cît și vitamina K_2 se prezintă sub formă de lichide vîscoase galben deschis. Vitamina este sensibilă la lumină și alcali, este solubilă în eter, insolubilă în apă, termostabilă.

Surse și necesar. Vitamina K_1 se găsește în plante, iar vitamina K_2 poate fi sintetizată de către flora microbiană din intestinul uman. Vitamina K se găsește în alimente de origine vegetală: spanac, salată verde, urzici, mazăre verde, roșii și unele cereale și în alimente de origine animală ca ficat, făină de pește, ouă, lapte, mușchi. Vitamina K_3, menadiona natriubisulfit și menadiolul natriudifosfat sînt compuși sintetici.

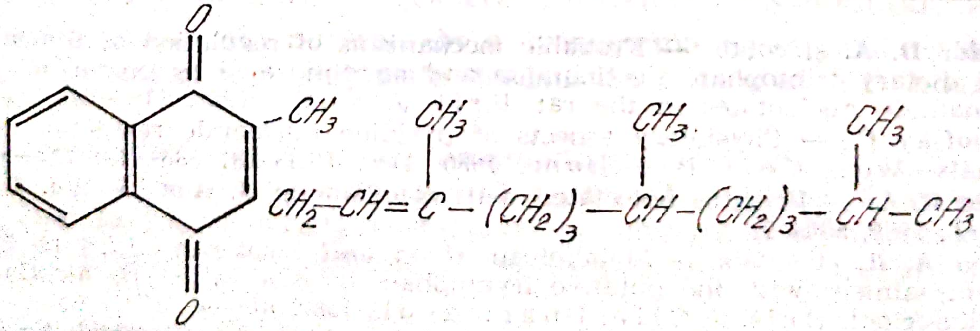


Fig. XI.20 — Vitamina K_1.

Necesarul pentru un adult de 70 kg ar fi de aproximativ 10 mg/zi. Sinteza intestinală (chiar dacă aceasta pare să nu aibă un rol major la om) şi aportul alimentar acoperă acest necesar vitaminic (Diem şi Lentner, 1972). Necesarul este mai slab acoperit la nou-născut.

Metabolism şi rol fiziologic. Vitamina K, indispensabilă pentru organismul uman, se absoarbe din intestin numai în prezenţa bilei, în condiţiile unei funcţii hepatice normale şi a integrităţii mucoasei intestinale. Se depozitează în ficat, se elimină prin fecale şi este excretată în cantităţi mici prin lapte. Vitamina K intervine în sinteza protrombinei în celula hepatică, ea funcţionînd drept coenzimă pentru catalizarea acestei sinteze. Deficitul de vitamină K poate apărea în:

— tulburările absorbţiei intestinale în caz de obstrucţii biliare, sprue, rectocolită ulcerohemoragică, diaree prelungită;

— în caz de distrugere a florei intestinale producătoare de vitamină (de ex.: tratament prelungit cu antibiotice cu spectru larg);

— tratamentul de lungă durată cu anticoagulante perorale, care interferă cu sinteza hepatică a factorilor II (protrombina), VII, IX şi X, mediată de vitamina K;

— uneori, în caz de supradozare a salicilaţilor, care împreună cu fenilbutazona potenţează acţiunea cumarinicelor.

La nou-născut, lipsesc uneori bacteriile intestinale capabile să sintetizeze vitamina K şi există şi o imaturitate funcţională a parenchimului hepatic.

În afecţiunile hepatice parenchimatoase, se produce frecvent un deficit de factori vitamino-K-dependenţi, iar hipoprotrombinemia din insuficienţa hepatică nu se corectează prin administrare de vitamină K.

Hipovitaminoza (tabloul clinic şi tratament). Carenţa în vitamină K se manifestă prin hipoprotrombinemie cu alungirea timpului de protrombină şi tendinţă la hemoragii.

Boala hemoragică a nou-născutului se întîlneşte la 0,1—1% din naşteri, în special la prematuri şi se manifestă prin hemoragie gastrointestinală şi prin sîngerare prin cordonul ombilical; uneori există hemoragii suprarenale, hepatice, renale, foarte grave, care fac ca mortalitatea să crească la 5—30%. Administrarea de vitamină K 1—2 mg corectează defectul de coagulare în 7—8 zile. Administrarea de vitamină aduce la normal valoarea protrombinei şi opreşte hemoragiile. Un efect anticumarinic rapid se poate obţine prin administrare de plasmă şi vitamină K_1.

Supradozaj. Vitaminele K naturale sînt mai puţin toxice decît analogii lor sintetici, care administraţi în doze mari pot produce anemie (uneori hemolitică), methemoglobinemie şi cianoză, albuminurie, porfirinurie, deprimare respiratorie. Dozele eficace terapeutic sînt mult inferioare dozelor toxice. Dozele mai mari de 1 mg menadionă sau 3 mg menadiol natriudifosfat administrate nou-născuţilor şi mai ales prematurilor pot determina icter nuclear. Vitamina K se va administra profilactic la nou-născuţi, mai ales la prematuri, în doze de 0,5—1 mg s.c.

BIBLIOGRAFIE

1. **Berceanu Şt.** — Hematologie clinică, Ed. Medicală, Bucureşti, 1977.
2. **Deykin D.** — New engl. J. Med., 1970, 283, 636.
3. **Mincu I., Boboia D.** — Alimentaţia raţională a omului sănătos şi bolnav, Ed. Medicală, Bucureşti, 1975.

4. **Mincu I., Dumitrescu C., Pirvulescu M.** — Boli de metabolism și de nutriție, Edit. Did. Pedag., București, 1969.
5. **Herman B.** — Les syndromes hemorragipares, Rev. Méd. Paris, 1971, **44,** 2 899.
6. **Șuțeanu Șt.** — Diagnosticul și tratamentul bolilor interne, Ed. Medicală, București, 1982.
7. **Gheorghiu P., Stroescu V.** — Elemente de farmacologie aplicată. Ed. Medicală, București, 1965.

VITAMINA B_{12} (CIANCOBALAMINA)

Carența, respectiv anemia pernicioasă, a fost descrisă în anul 1822 de către Combe, în 1849 de Addison și în 1871 de Biermer, ultimul fiind ales pentru denumirea tabloului clinic.

După ce în 1925 Whipple a demonstrat acțiunea antianemică a ficatului de vițel în anemia posthemoragică, în anul următor (1926) Minot și Murphy demonstrează ameliorarea anemiei pernicioase prin consumul ficatului crud de vițel. În 1927, Coln obține un extract hepatic termostabil activ antipernicios.

În anul 1928, Castle descrie factorul intrinsec după observația că administrarea cărnii de vacă în combinație cu suc gastric de la indivizi normali vindecă anemia, spre deosebire de sucul gastric al anemicilor, care asociat cărnii nu duce la vindecare. Castle este primul cercetător care a considerat că factorul antianemic este format din două elemente: factor extern din hrană și factor intern din sucul gastric și că anemia pernicioasă apare în lipsa factorului intern (denumit intrinsec).

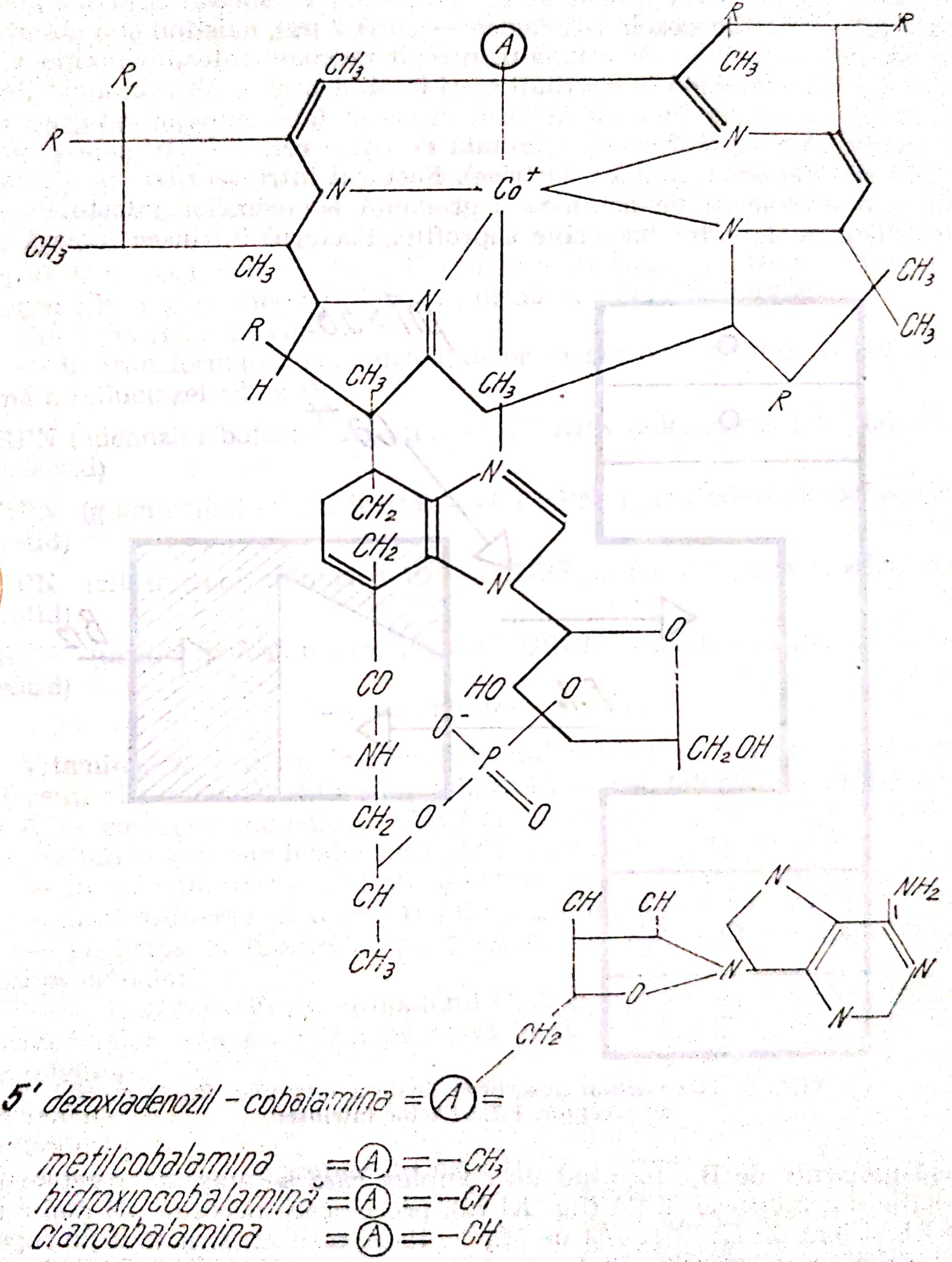
În 1930, se considera că 1 mg de concentrat de ficat determina remisiunea bolii, dar încă nu se putuse izola substanța activă. În perioada 1940—1946, s-a ajuns la concluzia că substanța antipernicioasă este acidul pteroilglutamic (acidul folic), deoarece stimula hematopoeza la bolnavii de anemie pernicioasă. În anul 1947, Shorb a demonstrat că factorul de creștere pentru *Lactobacillus lactis Dorner* (factor LLD) este prezent în extractul de ficat în cantități direct proporționale cu eficacitatea acestora în tratamentul anemiei Biermer. De aici, folosind această metodă de testare, s-a putut obține vitamina B_{12} sub formă cristalizată, în anul 1948, de către Rickes, Koninsky, Wood, Folkers, Lester Smith, Parker, Wigmeuga, Leris, Ellis, Petrow și Smook. Imediat după aceasta, West arată că vitamina B_{12} este factorul extrinsec prezent în hrană.

Vitamina B_{12} este termostabilă, foarte solubilă în apă (1/80) și stabilă în soluție. Astăzi, ciancobalamina izolată în anul 1948 este considerată un artefact datorat procedeului de purificare.

Sinteza vitaminei B_{12} este făcută numai de către microorganisme; la om, originea este exogenă, alimentară. Lipsește din vegetale, iar la animale este sintetizată în intestin de către microorganisme. Este considerată cea mai activă dintre vitamine. Astfel, cantitatea totală din organism este la adult de 2—5 mg, dintre care 1—2 mg se găsesc în ficat. În plasmă, la individul normal se găsesc circa 360 pg/ml (sub 40 pg apare anemia), iar în hematii circa 180 pg/ml (sub 50 pg apare anemia).

Forme întîlnite în mod normal (fig. XI.21):

- în plasmă:
  - 75% metilcobalamină
  - 25% hidroxicobalamină
  - urme 5′dezoxiadenozilcobalamină
- în ficat:
  - 75% 5′dezoxiadenozilcobalamină
  - 22% hidroxicobalamină
  - 3% metilcobalamină



A
R
R₁
CH₃
N
Co⁺
H
CH₂
CO
HO
O
O⁻
P
NH
CH₂OH
CH
NH₂
5′ dezoxiadenozil – cobalamina = (A) =
metilcobalamina = (A) = –CH₃
hidroxiocobalamină = (A) = –CH
ciancobalamina = (A) = –CH

Fig. XI.21 — Formulele chimice structurale ale diferitelor forme de vitamină B_{12}.

— în rinichi: — 85% 5′dezoxiadenozilcobalamină
— 15% metilcobalamină

Necesarul zilnic al adultului este de 1—1,2 μg.

Sursele alimentare principale sînt reprezentate de organe animale (ficat, rinichi, creier), peşte şi în mai mică măsură de lapte şi ouă; sursa intestinală datorată bacteriilor saprofite este redusă.

Absorbţia la nivel intestinal este realizată în special prin mecanism activ (60—80% din dozele fiziologice — circa 2 μg), existînd şi o absorbţie pasivă prin difuziune de-a lungul întregii mucoase intestinale cînd vitamina B_{12} este prezentă în cantităţi mari în alimentaţie. Absorbită din ileon, vitamina B_{12} se combină cu factorul intrinsec (glicoproteină cu greutatea moleculară de peste 200 000 secretată de către celulele parietale şi principale ale glandelor fundice gastrice). Factorul intrinsec fixează vitamina B_{12} şi o protejează de acţiunea degradantă a enzimelor intestinale sau de utilizarea de către bacteriile saprofite. Factorul intrinsec fixează cîte două molecule de B_{12} formînd un complex care se ataşează receptorului specific din mucoasa ileală (fig. XI.22), proces care necesită pH mai mare de 5,6 şi ioni de Ca^{++} sau/şi de Mg^{++}. Receptorii au structură mucopolizaharidică cu o greutate moleculară de aproximativ 54 000. Împiedicarea absorbţiei determină anemia într-o perioadă de 25—30 zile.

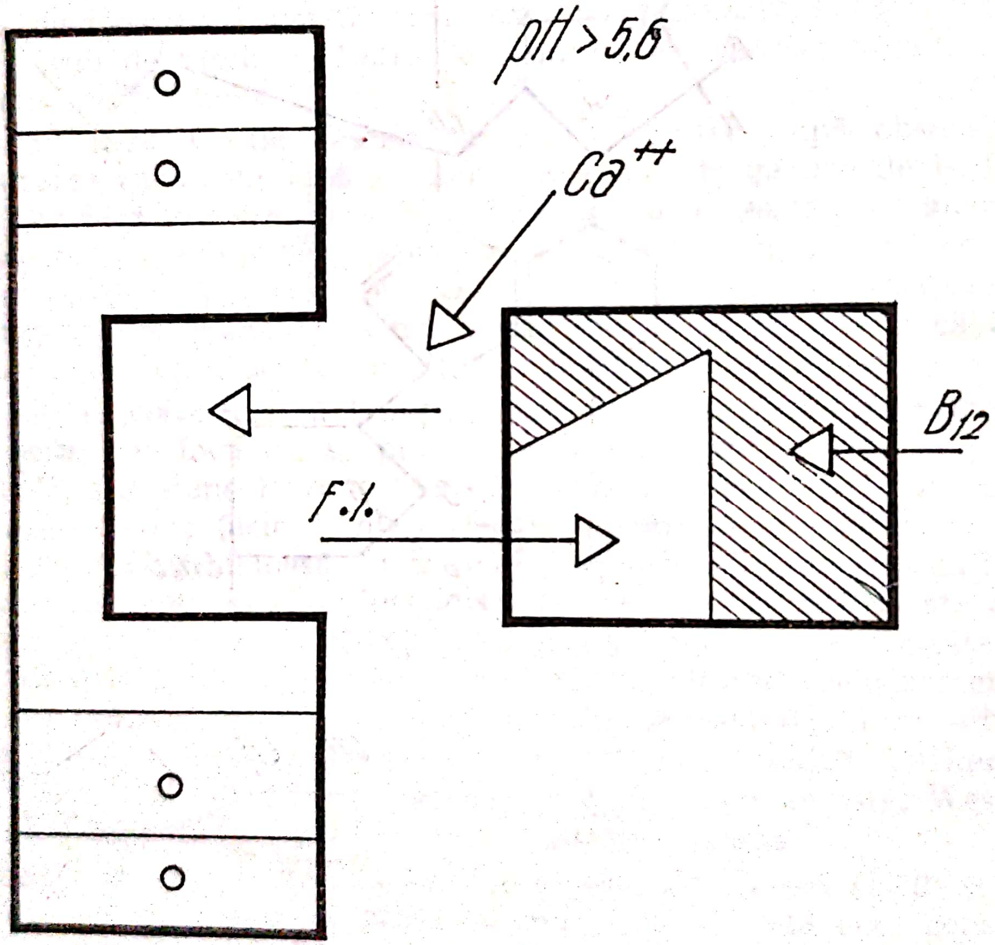


Fig. XI.22 — Mecanismul absorbţiei ileale a vitaminei B_{12} la nivelul de receptor. F.I.=Factor intrinsec.

În celulele mucoasei intestinale, vitamina B_{12} se eliberează de pe factorul intrinsec datorită unui „releasing factor". În plasmă, ea este legată de două proteine: — o alfa$_1$-globulină (transcobalamina I), sintetizată de către granulocite și

— o beta-globulină (transcobalamina II), sintetizată de către ficat — cea mai eficace. Capacitatea de fixare este de pînă la 360 pg pentru TC I și pînă la 1 200 pg pentru TC II.

La hematii vitamina B_{12} ajunge pe două căi:

— prin mecanism activ în care cele două TC se fixează la receptorii specifici ai membranei hematiei sau reticulocitului și

— prin mecanism pasiv de difuziune, numai atunci cînd există cantități mari în circulație.

Vitamina B_{12} are un ciclu enterohepatic, eliminîndu-se prin bilă (140 µg/zi), însă peste 75% se reabsorb în ileon, restul eliminîndu-se prin fecale împreună cu resturile de vitamină B_{12} din celulele epiteliale ale tubului digestiv descuamate, din secreția pancreatică și intestinală și din sinteza bacteriilor colice. Eliminarea normală în fecale ajunge la 5 µg/zi (chiar și la anemici), iar prin urină numai la 0,25 µg/zi.

Vitamina B_{12} intervine:

— în transformarea ribonucleotidelor în dezoxinucleotide (fiind coenzimă a reductazei ribozei):

ARPN (adenozinribofosfonucleotid) → ADRPN (adenozindezoxiribofosfatnucleotid)

GRPN (guaninribofosfonucleotid) → GDRPN (guanindezoxiribofosfatnucleotid)

CRPN (citidinribofosfonucleotid) → CDRPN (citidindezoxiribofosfatnucleotid)

URPN (uridinribofosfonucleotid) → UDRPN (uridindezoxiribofosfatnucleotid)

→ polimerază → ADN

Vitamina B_{12} are rol în metabolismul celular cu mitoze frecvente și diferențieri rapide. Anemia megaloblastică apare datorită blocării sintezei de ADN cu hiperproducție de ARN și cu un număr redus de mitoze. De aici, rațiunea contraindicației utilizării vitaminei B_{12} în neoplasme;

— în transformarea acidului glutamic în acid beta-metilaspartic;

— la menținerea în formă redusă a glutationului eritrocitar;

— participă la biosinteza grupării metil labil care intervine în sinteza proteinelor;

— în transformarea metilmalonil-CoA în succinil-CoA (5'dezoxiadenozilcobalamina) etapă absolut necesară în sinteza lipoproteinelor din teaca de mielină.

Izoleucină
Metionină
Treonină
Colesterol
Acizi grași cu număr impar de C

$\longrightarrow$ propionil-CoA + HCO_3 $\xrightarrow[\text{Biotină propionil-Co-A-carboxilază}]{\text{ATP, Mg}^{++}}$ D metilmalonil-CoA $\longrightarrow$

$\uparrow$
Valină
Tiamină

$$\xrightarrow[\text{metilmalonil-CoA-racemază}]{} \text{L-metilmalonil-CoA} \xrightarrow[\text{5'dezoxiadenozilcobalamină (metilmalonil-CoA-mutază)}]{} \text{succinil-CoA.}$$

În carența vitaminei B_{12} se acumulează propionilul și metilmalonilul care au un efect neurotoxic. Există boli genetice cu acidurie și acidemie metilmalonică.

Deci, vitamina B_{12} are rol în metabolismul neuronului, ceea ce explică tabloul neurologic din anemia Biermer;

— în metabolismul acizilor sulfurați;

$$\text{Cistină} \xrightarrow{\hspace{4em}} \text{Metionină}$$

↑

metilcobalamina prezentă în etapa de izomerizare a homocisteinei în metionină

Există boli genetice: homocistinoze, cistationurii legate de carența vitaminei;

— în producerea unor tulburări gonadice prin scăderea sintezei de gonadostimuline și de sinteză proteică (mitoze frecvente).

Avitaminoza B_{12}. A) *Megaloblastoze:*

1. *Anemia Biermer* se produce în cazul absenței factorului intrinsec, care realizează o insuficiență de absorbție, caracterizată clinic prin:

— anemie macrocitară cu poikilocitoză, anizocitoză cu policromatofilie;

— leucopenie cu granulocite cu nuclei multilobați;

— trombocitopenie;

— oprire a maturației de tip megaloblastic medular;

— aclorhidrie cu anorexie, grețuri, vărsături, dureri epigastrice;

— parestezii, polinevrită, degenerescență laterală cu tulburări stereognostice, tulburări de coordonare, sindrom piramidal;

— glosită;

— colorație galbenă-citrină a tegumentelor;

— astenie;

— dispnee, crize anginoase, insuficiență cardiacă;

— subfebrilitate;

— iritabilitate, tulburări de memorie, stări depresive;

— hiperbilirubinemie, urobilinogenurie, subicter conjunctival.

S-a constatat transmisia ereditară dominant autozomală (factor unic) și prezența autoanticorpilor anticelule parietale gastrice.

2. *Anemia postgastrectomie* prin absența factorului intrinsec.

3. Anemia postrezecție ileală prin lipsa zonei de absorbție.

4. Anemia din botriocefaloză prin consum crescut de B_{12} de către parazit.

5. Anemia din cursul hepatitei cronice.

6. Anemia din sprue, steatoree.

7. Anemia din stenoze intestinale, anastomoze ale ileonului, ileita regională, malformații ileale.

B) *Neuropatii.*

C) *Tulburări psihice, psihoze.*

D) *Atrofii optice, leziuni periferice.* Ambliopie toxică la marii fumători prin nevrită retrobulbară. La aceștia, nivelul crescut al cianidei în sînge necesită pentru metabolizare hidroxicobalamină.

Tratamentul etiologic este reprezentat de administrarea unei doze de 2 gamma/zi vitamină B_{12}. În anemia Biermer, 50 gamma/lună amendează sindromul clinic.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **Brainerd H., Margen S., Chatton M. J.** — Current diagnosis & treatment, Lange Medical Publications, Los Actos, California, 1967.
2. **Cecil R. L., Loeb R. F.** — A textbook of medicine, W. B. Saunders Company, 9-th Ed., Philadelphia, London, 1955.
3. **Duncan G. G.** — Bolile metabolismului, Ed. Medicală, București, 1966.
4. **Goodman L. S., Gilman A.** — Bazele farmacologice ale terapeuticii, ed a II-a, Ed. Medicală, București, 1960.
5. **Grangaud R.** — Sem. Hôp. Paris, 1971, **47**, 17, 1 089—1 099.
6. **Languillat J.** — Concours méd., 1973, 95, 27—28, 4 697—4 708.
7. **Shinton N. K.** — Brit. med. J., 1972, 1, 556—559.

CAPITOLUL XII

BOLI PRIN CARENȚE NUTRIȚIONALE

DENUTRIȚIA

Denutriția, malnutriția caloricoprotidică, insuficiența alimentară (Richet) sau distrofia alimentară, cum este numită de autorii sovietici, este consecința unui dezechilibru între aport și cheltuielile calorice și proteice, din care rezultă un deficit al bilanțului caloric și azotat, cu particularități clinice, morfologice și biologice bine individualizate.

Cadru etiopatogenic. Tabloul complet al denutriției acute și subacute a fost realizat în timpul ultimului război mondial în lagărele de concentrare și de exterminare, și poate apărea sporadic în caz de război sau calamități naturale (secetă, inundații etc.).

Denutriția nu este însă numai consecința izolată și exclusivă a condițiilor de mai sus. Mult mai importantă și mai frecventă este denutriția cronică, subclinică, mai greu de diagnosticat și de tratat datorită faptului că implicațiile acestei stări morbide depășesc sfera pur medicală și antrenează domenii mult mai complexe ca acela al stării economice, sociale și culturale a populației respective (1).

Din datele Organizației Națiunilor Unite pentru Alimentație și Agricultură (F.A.O.) rezultă că foametea și subnutriția afectează circa 700 milioane de oameni pe glob.

În afară de aceste situații extreme, există denutriție chiar în condiții normale, independent de nivelul economic general și chiar în țări cu economie avansată, prosperă și cu standard de viață ridicat.

Cauzele principale ale subnutriției și denutriției sînt (8):

— Aportul deficitar de substanțe alimentare.
— Scăderea poftei de mîncare în:
  Anorexia senilă
  Tumori maligne, hemoblastoze, infecții cronice
  Insuficiența renală cronică
  Insuficiența cardiacă
  Intoxicații (digitală, alcoolism cronic)

Boli endocrine (boala Addison, insuficiența hipofizară)
Artrita reumatoidă.

— Dificultăți în introducerea alimentelor:
Stenoze organice și funcționale ale segmentului superior al tubului digestiv
Vărsături condiționate central.

— Tulburări în digestia și resorbția alimentelor:
Boli gastrointestinale, pancreatice, hepatice, sindroame de malabsorbție
Tulburări circulatorii intestinale
Deficit de substrat pentru sintezele proteice.

— Consum crescut de energie:
Tulburări metabolice după agresiuni, operații, traumatisme
Boli acute
Hipertiroidism
Agitație psihomotorie.

— Valorificarea deficitară a alimentelor (ex. diabetul de tip I). Există și așa-numita denutriție medicală (iatrogenă), cea mai puțin cunoscută și mai frecventă, provocată de medic printr-un regim prea sumar și nelimitat în timp, sau de bolnavul însuși, care își închipuie că eliminînd unul după altul multe alimente va scăpa de dureri sau de alte tulburări.

Deficite nutriționale sînt întîlnite nu rareori la bătrîni, unde au diverse cauze: multimorbiditatea frecventă, tulburări de masticație datorite dentiției defectuoase, posibilități materiale mai reduse și greutăți în procurarea alimentelor din cauza slăbirii forțelor fizice, scăderea interesului pentru problemele de alimentație ș.a.

Este important de semnalat faptul că simptomatologia clinică a denutriției, mai ales a formei fruste, nu este prea cunoscută de mulți dintre medicii practicieni. Din această cauză, se creează prin inadvertență denutriția, boală mai gravă decît cea pe care vor s-o trateze (Pavel).

Un exemplu pregnant al acestui fapt este diagnosticul întîlnit frecvent de „ptoză abdominală“ sau de „debilitate fizică“, care abate atenția de la diagnosticul primar și cel mai important al denutriției, din care decurg în mod firesc și indicațiile terapeutice.

Din punct de vedere patogenic, se descriu două tipuri de denutriție:

— Denutriția primară care rezultă din lipsa de aport a principiilor alimentare.

— Denutriția secundară unor afecțiuni ce obligă bolnavul să-și restrîngă alimentația datorită unor dureri, colici abdominale, arsuri esofagiene, suferințe neurologice etc. Alteori, este vorba de o incapacitate temporară sau definitivă în utilizarea diverselor principii alimentare sau de pierderea substanțelor organice pe diverse căi în cantități disproporționat de mari sau prelungite în timp. În aceste cazuri, denutriția apare ca un simptom în cadrul bolii de bază și numai tratamentul corect al acesteia din urmă duce la realizarea condițiilor necesare unei restabiliri durabile.

Restricția alimentară are drept consecință o pierdere progresivă în greutate. În cursul denutriției, au loc două tipuri de pierderi:

— Deficitul caloric global, care forțează organismul să-și mobilizeze rezervele energetice, în special din țesutul adipos și din rezervele proteice, avînd ca rezultat slăbirea și

— Carența în principii nutritive indispensabile (aminoacizi, minerale, vitamine), care se asociază deficitului caloric, completînd tabloul clinic al denutriției propriu-zise.

Totodată apar, cu timpul, o serie de tulburări metabolice, hormonale, hidroelectrolitice etc.

Tulburările metabolice și hormonale din denutriție. *Insulina și metabolismul glucidic.* Secreția insulinică este normală, dar cel mai frecvent diminuată în denutriție, mai ales în formele severe. La insuficiența insulinosecreției se adaugă și un grad de insulinorezistență, fapt atestat de slaba ameliorare a toleranței la glucoză prin administrare de insulină exogenă. Această insulinorezistență s-ar putea datora creșterii acizilor grași liberi, a cortizonului și a hormonului de creștere.

În tulburarea secreției de insulină au fost incriminați mai mulți factori: o inerție a celulelor beta pancreatice sau o afectare posibilă a acestora datorită carenței proteice, o carență de crom sau un deficit de potasiu (4).

Chiar în condițiile unei insulinemii scăzute pot apărea hipoglicemii severe, adesea mortale, cînd la deficitul energetic se adaugă alți factori care sporesc intoleranța alimentară (infecții, diaree etc.). Organismul denutritului este incapabil de a metaboliza glucoza datorită blocării consumului de glucoză la nivelul mușchilor, a absenței glicogenopexiei hepatice și diminuării neoglucogenezei.

Alte modificări hormonale întîlnite în denutriție sînt: hipotiroidia și sporirea secreției hormonului de creștere și a cortisolului.

Hipotiroidia periferică are ca rezultat micșorarea metabolismului energetic, confirmată de scăderea vitezei de circulație a sîngelui, reducerea ritmului cardiac și de scăderea consumului de oxigen.

Hormonul de creștere sporește, ca răspuns la *stress* sau la hipoglicemie. Creșterea sa este paradoxală în absența unui aport caloric și proteic suficient. Este posibil ca el să aibă o acțiune lipolitică (4).

Cortisolul plasmatic este crescut în denutriție, global și mai ales în fracțiunea sa liberă. Secreția cortisolului este normală, dar degradarea sa este încetinită. Hipercortizolismul s-ar opune acțiunii anabolizante a insulinei și hormonului de creștere, reprezentînd un grad de adaptare metabolică în denutriție.

Hipoproteinemia sub 6 g% este considerată practic un semn de denutriție. Scăderea interesează mai ales albuminele, în timp ce globulinele sînt normale sau crescute. Pierderea unui gram de albumine plasmatice indică o pierdere de circa 30 g proteine tisulare. Dozarea proteinemiei are însă numai o importanță relativă deoarece conform noțiunii clasice de constanță a mediului intern, organismul carențat trebuie să mențină proteinele plasmatice cît mai aproape de normal pe seama rezervelor tisulare, musculare, hepatice etc. În felul acesta, în denutriție hipoproteinemia este un semn biologic ce apare destul de tardiv (1).

S-a arătat că din primele 24 ore de carență alimentară apar scăderi ale proteinelor cu durată de înjumătățire redusă, printre care sînt enzimele gastrointestinale, pancreatice și hepatice și proteinele celulelor tubulare renale. Datorită deficitelor enzimelor digestive apar tulburări în digestia și resorbția proteinelor alimentare și alterări ale principalelor funcții hepatice, cu scăderea sintezei de proteine și a capacității de detoxifiere. Cu timpul deficitul și consumul endogen de proteine se manifestă și la nivelul cordului a cărui greutate scade. Starea de denutriție deficitară influențează negativ și aparatul imunitar: apar frecvent infecții supurative și septicemice, tuberculoză și pneumonii, ultimele două constituind cauzele cele mai frecvente de deces la denutriți; rănile se vindecă greu.

Pentru bătrînii cu multiple afecțiuni, la care capacitatea funcțiilor vitale este mult limitată un deficit latent de proteine constituie un factor de risc grav.

Carența proteică și marțială duce la o *anemie hipocromă și microcitară*. Anemia, mai ales la început, se datorează unui blocaj al maturației eritroblastelor și unei hemolize în fazele mai tardive ale denutriției. Blocajul maturației eritroblastelor este provocat de o reducere a oxidațiilor celulare și de o inhibiție endocrină interesînd hipofiza, tiroida, suprarenala. Carența proteică duce de asemenea la leucopenie, care interesează în primul rînd eozinofilele, apoi limfocitele și neutrofilele. Leucopenia proteiprivă joacă un rol major în scăderea rezistenței la infecții prin reducerea puterii fagocitare a neutrofilelor și prin involuția organelor limfoide cu oprirea consecutivă a limfopoiezei, ceea ce duce la o scădere în sinteza de imunoglobuline.

Modificări ale spațiilor lichidiene ale organismului. În denutriție, există o expansiune a lichidelor extracelulare în detrimentul sectorului intracelular. Volumul sanguin este diminuat comparativ cu martorii normali, dar scăderea interesează mai ales volumul globular, expresie a anemiei și a hipoalbuminemiei. Diverse cercetări au arătat că denutriția nu se însoțește de o reducere paralelă a lichidului vascular. Denutritul își reconstituie capitalul circulant din stocul tisular, pînă în momentul în care sînt necesare chiar mobilizarea fracțiunilor proteice constitutive indispensabile; aceasta este faza ireversibilă a denutriției. Deplasarea moleculelor proteice din țesuturi în sînge, constantă în orice denutriție, presupune o permeabilitate deosebită a peretelui capilar. În formele severe de denutriție, această permeabilitate este crescută foarte mult, realizîndu-se un conținut proteic mărit al lichidului interstițial. În stadiile și mai avansate ale denutriției, poate avea loc o fugă brutală și ireversibilă a conținutului plasmatic către interstițiu, realizîndu-se ceea ce s-a numit „inundația denutriților".

Din modificările spațiilor lichidiene, rezultă că pe lîngă reducerea țesutului adipos și a celui proteic, denutritul are o cantitate sporită de apă rău plasată, în cea mai mare parte extracelular, un volum plasmatic relativ important, dar cu un volum de hematii redus, deci cu un hematocrit scăzut.

Creșterea lichidului interstițial duce la constituirea edemului carențial, care se însoțește în mod paradoxal de sete și poliurie. Pentru a explica producerea edemului au fost incriminate pe rînd hiposerinemia, inversarea raportului serine/globuline, scăderea presiunii coloidosmotice. Scăderea presiunii oncotice se datorește nu atît scăderii cantitative a proteinelor plasmatice, cît mai ales modificării structurale a acestora, cu apariţia probabilă a unor fracţiuni anormale a căror presiune oncotică ar fi foarte joasă. Pe de altă parte, instalarea edemelor de foame după un efort fizic intens a fost atribuită faptului că exerciţiul muscular la un denutrit ale cărui rezerve de glicogen sînt reduse sau absente, duce la un catabolism azotat accentuat, cu producerea de cataboliţi proteici şi purinici anormali, care se comportă ca toxici vasomotori.

În afară de factorii amintiţi intervine şi alterarea „tonusului“ ţesuturilor, care se lasă uşor destinse de lichidul de edem. Din această cauză, edemul carenţial este deplasabil cu poziţia bolnavului.

În cadrul modificărilor lichidiene, se remarcă coexistenţa edemelor cu exicoza, aceasta din urmă fiind explicată prin poliuria denutriţilor şi are ca manifestare clinică, în afară de uscăciunea mucoaselor, setea intensă. În adevăr, scăderea presiunii osmotice uşurează filtrarea la nivelul glomerulului, fapt ce a făcut ca edemul de foame să fie numit „edem poliuric“. Potasemia crescută este o dovadă că apa celulară a părăsit teritoriile celulare, ceea ce se traduce prin senzaţia de sete, în timp ce hipotensiunea este expresia clinică a reducerii lichidelor intravasculare.

Întrucît rezervele glucidice ale organismului se reduc mult (200—300 g), în condiţiile deficitului caloricoproteic ce apare are loc o mobilizare a rezervelor lipidice şi proteice. Proteinele tisulare sînt mobilizate în funcţie de rapiditatea cu care ele sînt refăcute. Sînt mobilizate în primul rînd proteinele organelor limfoide, ale tubului digestiv şi cele musculare.

Proteinele rinichilor şi glandelor endocrine sînt mobilizate mult mai tîrziu. Cordul şi creierul rămîn mult timp indemne. Singura perioadă din viaţă cînd creierul este vulnerabil în denutriţie este perioada intrauterină şi imediat după naştere (4).

Tabloul clinic. Scăderea în greutate este semnul principal şi depinde de importanţa restricţiei alimentare sub raport calitativ, de severitatea şi de durata deficitului alimentar. Slăbirea este cu atît mai gravă cu cît este mai rapidă. Denutriţia începe la un deficit de 15% sub greutatea ideală, iar sub 20% îmbracă o formă severă.

Prezenţa edemului poate masca slăbirea. Scăderea importantă a paniculului adipos se apreciază prin măsurarea grosimii pliului cutanat. Se consideră că rezervele lipidice sînt anormal reduse cînd pliul cutanat măsurat pe faţa posterioară a braţului, are o grosime sub 4 mm la bărbat şi 8 mm la femeie (Trémolières).

Slăbirea se însoţeşte de astenie, fatigabilitate şi rezistenţă scăzută la frig. Denutritul oboseşte uşor, nu poate face faţă unui efort mare şi permanent, fiind nevoit să-şi întrerupă deseori lucrul. Greşit interpretată ca „lene“, această astenie constituie de fapt cel de-al doilea simptom important al denutriţiei.

Ancheta alimentară pune în evidenţă carenţa caloricoprotidică şi prin importanţa ei capătă, în denutriţia primară, valoare de simptom. Ea trebuie condusă cu insistenţă, deoarece bolnavii au o anumită rezervă în a mărturisi exact cantităţile de alimente consumate. Se va reconstitui fie cantitatea de alimente consumată într-o anumită perioadă de timp, fie alimentaţia din zilele imediat anterioare examenului clinic.

Denutritul prezintă şi alte semne clinice (2; 3):

— Pielea uscată, adesea infiltrată, uneori cu pigmentaţii sau eritem.

— Părul este rar, roşcat, şi se rupe uşor.

— Limba este depapilată, netedă, atrofiată și fisurată, reflectînd situația de la nivelul mucoaselor digestive.
— Hipotensiune și bradicardie.
— Parestezii ale extremităților.
— Dureri osoase difuze, predominant la nivelul rahisului și al centurii pelviene (osteoporoză).
— Sensibilitate crescută la infecții, tuberculoză, rezistența scăzută la intoxicații, capacitate de cicatrizare scăzută.
— Ptoze viscerale, hernii, eventrații.
— Impotență la bărbați și amenoree la femei.

Ceea ce surprinde la marii denutriți este absența semnelor specifice de avitaminoză și în orice caz lipsa marilor sindroame avitaminozice. Aceasta se explică prin faptul că reducerea aportului alimentar scade și necesitățile corespunzătoare de coenzime vitaminice. Întrucît riboflavina provine mai mult din alimente protidice, se impune căutarea atentă a semnelor carenței de vitamină B_2, care apar primele la un denutrit. Se va urmări dezvoltarea anormală a rețelei capilare pericorneene, cheilita cu fisuri dureroase ale comisurilor labiale și glosita caracteristică ce realizează aspectul „limbii magenta" (roșie purpurie și depapilată). Același lucru se poate spune și despre vitamina PP, derivat al triptofanului. Multe manifestări caracteristice pelagrei (diareea, iritabilitatea, astenia, hiperkeratoza, pigmentarea) pot apărea în cursul denutriției, dar nu sînt ameliorate de tratamentul cu vitamină PP. Denutriția ca entitate clinică, cu manifestările descrise, este deci rezultatul unei scăderi globale a rației alimentare, a unei reduceri generale a troficității organismului și nu a carenței unilaterale a unuia sau altuia dintre factorii nutritivi.

Forme clinice. În afară de tabloul clinic general al denutriției există o serie de particularități legate de vîrstă (denutriția la copil, la vîrstnici) sau legate de unele aspecte etiopatogenice [denutriția din pelagră, denutriția din alcoolismul cronic, denutriția din anorexia mentală (oligofagia psihonevrotică), denutriția iatrogenă].

În raport cu greutatea corpului, grăsimea de depozit, masa musculară și proteinele funcționale, au fost descrise (8) 3 tipuri de denutriție, mai evidente la bătrîni:

— Cu deficit de proteine și de calorii, în care bolnavul este mult slăbit, cu greutatea, depozitele de grăsime și masa musculară reduse; valorile proteinelor funcționale sînt în limite normale. Acest tip apare mai ales în bolile cronice cardiovasculare, bronhopulmonare, gastrointestinale și poate fi diagnosticat folosindu-se greutatea corporală și circumferința brațului;

— cu deficit numai de proteine, în care bolnavul are aspect bine nutrit, uneori fiind chiar supraponderal; proteinele funcționale și uneori și masa musculară sînt reduse, în timp ce greutatea și depozitele de grăsime sînt normale sau chiar mărite. Acest tip apare mai ales în stări patologice acute, cu catabolism proteic mare: boli inflamatorii acute grave, după operații, sau după traumatisme mari. Pentru diagnostic se determină albuminele plasmatice, transferina sau pseudocolinesteraza serică;

— tipul mixt, cu scăderea greutății, a depozitelor de grăsime, a masei musculare și a proteinelor funcționale, observat la bolnavi cronici la care se suprapun boli acute grave, la bolnavi cu tumori maligne, ciroze decompensate. Pentru diagnostic se determină greutatea corpului, circumferința brațului, albuminele plasmatice, transferina sau pseudocolinesteraza.

La vîrstnici, deficitul de proteine și calorii este ceva mai frecvent, iar deficitul numai de proteine este mai puțin întîlnit.

Diagnosticul diferențial al denutriției primare se face cu slăbirile idiopatice (constituționale) și cu denutriția secundară.

Slăbirile idiopatice sînt mai frecvente la bărbați și adesea congenitale. Aparent, acești subiecți mănîncă mult mai mult decît normoponderalii, sînt normostenici, au o masă musculară normală, dar cu țesut adipos foarte redus și nu cîștigă în greutate. Patogenia acestor slăbiri este necunoscută încă, fiind incriminate fără a fi confirmate fie o asimilare defectuoasă, fie o combustie excesivă.

Denutriția secundară se realizează în general în trei circumstanțe (2):

1. Reducerea ingestiei în raport cu:

— o anorexie toxică (cancer, infecție, alcool, tabagism etc.);

— o anorexie dispeptică ce duce la restrîngerea alimentației (colită, rezecții gastrice, afecțiuni hepatice);

— o anorexie psihică (anxioși, deprimați, cenestopați).

2. Creșterea pierderilor, așa cum se întîmplă în glicozurii, exsudate seroase, sindroame de malabsorbție.

3. Creșterea nevoilor nutritive în:

— activitate fizică crescută, perioadă de creștere rapidă, febră, hipertiroidism.

În multe situații este greu de făcut distincția între o denutriție primară sau secundară. Dacă în final repercusiunea asupra economiei organismului este aceeași, fie că este vorba de o lipsă primară de aport alimentar sau secundară unei stenoze esofagiene — de exemplu, — trebuie cercetată cu atenție orice cauză care ar putea explica starea de denutriție înainte de a eticheta drept o denutriție primitivă.

Pentru detectarea unui deficit latent de proteine este indispensabilă determinarea proteinelor plasmatice cu durată de viață scurtă (transferina, pseudocolinesteraza).

Tratament. a) *Tratamentul dietetic.* Realimentarea unui mare denutrit este o operație laborioasă, care necesită multă competență.

Denutritul este un bolnav cu capacitate digestivă redusă, cu mucoasa gastrică atrofiată, cu siderare a secrețiilor digestive, cu o musculatură atonă. Reglarea neuroendocrină este anormală, iar la diverse intervenții terapeutice reacția denutritului diferă mult de cea a subiectului normal.

Starea cardiovasculară este modificată, deoarece chiar dacă miocardul dă semne de suferință numai în stadiul avansat al denutriției, el participă într-o oarecare măsură destul de precoce la denutriția caloricoprotidică generală a organismului. În plus, eliminarea sodiului în denutriție este mai redusă, astfel încît la o încărcare sodică bine tolerată de către un subiect normal, denutritul poate răspunde prin apariția unei insuficiențe cardiace sau unui edem pulmonar acut. Acest mod de reacție impune anumite precauții în realimentația bolnavilor, ca și în administrarea lichidelor *per os* sau parenteral.

Realimentația bruscă prezintă în plus riscul apariției vărsăturilor, diareei, a depleției potasice, consecințe ale dezadaptării digestive a acestor bolnavi.

Ca principii dietetice generale în denutriție, menționăm:

— Realimentarea trebuie să fie progresivă, fracționată, acceptabilă ca gust și adaptată fiecărui bolnav.

— Cantitatea inițială de alimente trebuie să fie puțin mai mare față de cea consumată spontan de către bolnav și se va crește progresiv valoarea caloricoprotidică a rației.

— Se va utiliza de preferință alimentația pe cale bucală.

— Pentru realimentarea unui denutrit anorexic sau dispeptic, proteinele administrate sub o formă convenabilă constituie mijlocul cel mai bine tolerat de către bolnav. Carnea (20 g⁰/₀ proteine), peștele (15 g⁰/₀ proteine), brînza (20 g⁰/₀ proteine) și ouăle (6 g proteine/bucată) sînt sursele de proteine cele mai agreabile în general, cele mai sapide și mai stimulante pentru apetit și pentru secrețiile digestive și cel mai ușor de digerat. Acestea prezintă în plus avantajul unui aport caloric și proteic important într-un volum mic. Laptele nu este în general bine acceptat dacă depășește 500—1 000 ml, ca și hidrolizatele sau amestecurile de aminoacizi administrate *per os* în cantitate prea mare.

— Se recomandă variația meniului și mai ales a surselor de proteine. Cu tot interesul pe care-l reprezintă pentru valoarea lor calorică crescută, lipidele nu se vor da în exces și se vor servi proaspete sau fierte pentru a evita tulburările biliare. Se recomandă adăugarea sistematică și progresivă a untului la servirea alimentelor.

— Se vor evita alimentele bogate în celuloză și apă sau cele cu digestie laborioasă (legumele verzi, fructele, băuturile, grăsimile prăjite, legumele uscate), precum și alimentele hiperzaharate.

— Amestecurile de alimente cel mai bine suportate sînt cele care aduc un mililitru de apă pentru o calorie.

— Realimentația denutriților trebuie făcută progresiv și totdeauna ținînd cont de nivelul caloric de la care s-a pornit. Cu alte cuvinte, consumul efectiv caloricoprotidic înainte de tratament nu este numai un element indispensabil de diagnostic (ancheta alimentară), ci și un element absolut necesar pentru a elabora planul de realimentare al denutritului.

În mod practic, se pornește de la cantitatea de alimente consumate spontan de către bolnav și se crește progresiv rația calorică cu 500 calorii la 3—4 zile și cea protidică cu 5 g proteine la 2 zile apoi la 4, apoi la 8 zile pînă se ajunge la o rație de 2 500—3 500 calorii, cu 120—150 g de proteine pe zi. Un minimum de 500 calorii și 30—40 g de proteine trebuie realizat însă rapid, la nevoie chiar folosind calea parenterală. Această cantitate minimă este necesară pentru a reduce catabolismul azotat și a evita acidoza. Salturile bruște în alimentație pot avea efecte catastrofale.

Alimentele administrate vor fi reduse ca volum, se vor servi ușor acidulate sau reci și într-o formă care să nu necesite o masticație îndelungată. Felurile de mîncare vor fi cît mai variate, apetisante și vor fi prezentate pe rînd, nu toate deodată, pentru a stimula bolnavul, totdeauna inapetent și astenic.

Cînd alimentația obișnuită nu poate fi realizată din diferite motive se folosește alimentația prin sondă nazală sau alimentația parenterală.

Aceasta va fi cu atît mai precoce și mai intensiv condusă, cu cît starea bolnavului este mai serioasă, carența alimentară de mai lungă durată, traumatismul chirurgical mai important și catabolismul provocat de boală mai mare. De obicei, alimentația parenterală este indicată la bolnavi în terapie intensivă. Primul scop al alimentației parenterale este echilibrarea hidro-electrolitică. Pentru un aport de 40 ml/kgcorp de apă/zi este necesar un aport de sodiu de 300 mEq/zi și de 60 mEq potasiu/zi. Alegerea substanțelor calorigene va fi orientată în raport cu modificările prezente în metabolismul hidrocarbonatelor și grăsimilor. Emulsiile lipidice vor fi administrate numai cînd depozitele de acizi grași esențiali se apropie de sfîrșit.

Alimentația parenterală necesită o atenție sporită datorită riscului de supraîncărcare lichidiană sau sodată (5). Se folosește în general transfuzia de masă eritrocitară, soluții de acizi aminați, soluții de lipide injectabile, completate cu potasiu și vitamine.

Marii denutriți, avînd în vedere problemele complexe privind realimentarea, nu vor fi rezolvați decît în mediu spitalicesc.

Limitarea pierderilor energetice. La marii denutriți, repausul la pat este obligator, iar în celelalte forme de denutriție repausul fizic și psihic constituie un element de bază. La nevoie se vor folosi sedativele.

Tratamentul medicamentos are o importanță redusă, cu excepția medicamentelor psihotrope în stările depresive (5).

— Insulina a fost propusă pentru stimularea apetitului și lipogenezei în doze mici (4 unități de 2—3 ori pe zi) dacă bolnavul nu prezintă stări hipoglicemice, cu 1/2 oră înainte de mese.

— Hormonii corticoizi (Prednison 5—15 mg/zi) favorizează ridicarea stării generale și reluarea apetitului prin ameliorarea secreției clorhidropeptice, a absorbției intestinale a glucidelor și lipidelor și prin creșterea insulinosecreției. Corticoizii vor fi mînuiți cu prudență la denutriți, mai ales în denutriția secundară de origină digestivă. Ei mai prezintă și inconvenientul de a crește catabolismul proteic.

— Medicația anabolizantă poate fi asociată la regim atunci cînd starea digestivă a denutritului permite reluarea unei alimentații normale. În acest sens, se recomandă preparate de testosteron retard (100—250 mg săptămînal) și anabolizanți de sinteză de tipul acetatului de 4-clortestosteron (clortestosteron acetat) injectabil, 2 ml la 2 zile sau metilandrostendiol (Madiol), 1—4 comprimate sublingual zilnic sau fiole de decanoat de nortestosteron (Deca-durabolin, Decanofort) 1 fiolă la 2—3 săptămîni.

— Ca stimulator al apetitului și ca anabolizant proteic se recomandă administrarea de vitamină B_{12}, 2 fiole a 50 γ/săptămînă.

— În tratamentul medicamentos al denutriției, au mai fost recomandați unii agenți chimici care acționează patogenetic asupra centrilor hipotalamici ce reglează comportamentul alimentar, de tipul rezerpinei, clorpromazinei și izoniazidei.

— Un progres important în terapeutica bolnavilor denutriți și inapetenți îl reprezintă substanțele orexigene, folosite inițial ca antagoniști ai histaminei și serotoninei, cum sînt cyproheptadina (Peritol, Periactin) 3—4 comprimate a 4 mg/zi și BC 105 (Pizotifen), 2—6 comprimate a 0,5 mg/zi.

Medicamentele orexigene acționează asupra centrilor din hipotalamus care reglează comportamentul alimentar prin creșterea activității insulinice și au o acțiune protidoanabolizantă remarcabilă. Toleranța produselor orexigene menționate este perfectă.

BIBLIOGRAFIE — Denutriția

1. **Dumitrescu C.** — Cum tratăm excesul și deficitul ponderal, Ed. Medicală, București, 1974.
2. **Trémolières J.** — Le practicien devant un syndrome de dénutrition, Presse Médicale, 1964, 24, 1 437.
3. **Gilbert-Dreyfus M., Sebaonn J.** — Les maigreur par insuffisance alimentaire chronique, Rev. du Prat. (Paris), 1961, 26, 2 587.
4. **Bariéty M., Bour H.** — Maladies métaboliques et de la nutrition, Ed. J. B. Baillière, Paris, 1978.
5. **Trémolières J., Tchobroutsky G. L., De Gennes J., Amiel C., Ardaillou R., Wolf L. M.** — Nutrition et métabolism, Path. médicale, vol. II, Flammarion, 1971.
6. **Kliewe H.** — Wein und Gesundheit, Boehringer, Ingelheim, 1981.
7. **Dumitrescu C.** — Adversari vechi și noi ai sănătății, Ed. Sport-Turism, 1982.
8. **Gofferje H.** — Mangelernährung im Alter, Ther. Woche, 1984, 33, 4 707.

PELAGRA

Pelagra este o boală cronică cu episoade acute, datorată unor carențe complexe (în particular de vitamine din grupele B și PP, și de aminoacizi esențiali) și caracterizată ciclic prin triada simptomatică descrisă de Knowles: tulburări cutaneomucoase, digestive și psihice.

Tabloul clinic. Forme clinice. Din punct de vedere clinic, se disting în cadrul pelagrei, în afară de forma cronică, floridă, pe care se grefează adesea accesul paroxistic, forme subclinice cu evoluție latentă, adesea necunoscute de bolnavi și de medic.

1. *Forma clinică de pelagră latentă,* incipientă, se caracterizează prin absența leziunilor cutanate, fapt ce îngreunează diagnosticul și întîrzie tratamentul.

Există totuși anumite simptome ce trec adesea neobservate, dar care înregistrate de un medic avizat, la un subiect dintr-un mediu pelagros, impune diagnosticul de „pelagra sine pelagra“ sau pelagră subclinică. Instituirea precoce a tratamentului este urmată de vindecarea rapidă a acestei forme.

Aceste simptome pot fi schematizate astfel:

— *Faciesul* caracteristic cu aspectul deosebit al ochilor, cu pupile dilatate, sclere albăstrui, cu mișcări lente de om obosit, inexpresiv, fără viață; alteori, faciesul este anxios, cu pigmentare maculară caracteristică.

— *Simptome bucale:* senzație permanentă de arsură în gură, mucoasă bucală și limbă roșii, mai ales pe margini și la vîrf. Manifestările sînt nespecifice, dar pot corobora la punerea diagnosticului.

— În acest stadiu se pot întîlni și *tulburări gastrointestinale,* ca: inapetență, eructații, balonări, arsuri sau dureri ușoare în regiunea epigastrică, uneori colici abdominale puternice. Constipația este predominantă în acest stadiu. Mai rar, bolnavul are diaree sau constipație alternînd cu diaree. În aceste cazuri, mai ales la subiecți proveniți din mediu pelagrogen, se poate suspecta o pelagră incipientă.

— *Simptomele neuropsihice* din acest stadiu se manifestă prin stări nevrotice exprimate prin agitație, iritabilitate, neliniște fără o cauză precisă, insomnii rebele la tratament. Unii dintre bolnavi sînt supraexcitați sau se plîng de tulburări de atenție și nervoase, parestezii ale membrelor inferioare și superioare. La acestea se adaugă cefalee, vertij, slăbire.

2. *Forma clinică manifestă* este o boală cronică întretăiată în evoluția sa de puseuri acute, paroxistice, cu debut în perioada aprilie—iunie (în țările cu climat temperat) sau noiembrie—martie (în țările cu climat tropical sau subtropical).

Din punct de vedere clinic, simptomatologia este cutanată, gastrointestinală și neurogenă.

— *Manifestările cutanate* se manifestă în special în regiunile expuse la lumina solară: față, ceafă, fața dorsală a mîinilor și picioarelor. La început, apare un eritem de intensitate progresivă, pe suprafața căruia se pot forma treptat mici vezicule, flictene, fisuri și uneoori ragade. În cîteva zile, conținutul veziculelor devine purulent. Uneori, manifestările cutanate iau aspectul unei eczeme infectate. Eritemul pelagros are un maximum de intensitate în zilele 3—8 de evoluție și durează circa 2—3 săptămîni, după care dispare, lăsînd o piele pergamentoasă, albicioasă.

Eritemul feței respectă pielea capului, urechile, marginea maxilarului inferior și se oprește la 5 mm de marginea pleoapei inferioare. Comisurile buzelor apar congestionate, sîngerînde, uneori acoperite cu cruste. Buza inferioară este uscată, pigmentată, tumefiată sau sîngerîndă.

Localizarea din jurul gîtului este cunoscută sub denumirea de „colierul lui Casal“.

Pe mîini și antebrațe, eritemul pelagros se localizează pe locurile cele mai expuse la soare, și anume pe fața lor dorsală. Eritemul, mai intens în jurul pumnului, nu atinge palma, iar pe fața dorsală a mîinii și a piciorului se oprește la falanga distală. Manifestările cutanate variază în intensitate în raport cu rezistența individuală și munca depusă. La bărbați, se întîlnesc frecvent leziuni de hiperkeratoză localizate mai ales la periferia eritemului.

Cu timpul, la pelagroșii cronici, leziunile cutanate capătă un caracter deosebit, pielea se usucă, devine netedă, de consistența pergamentului, își pierde elasticitatea și adeseori are o transparență particulară.

În mod excepțional, se citează apariția de leziuni ale tegumentelor scrotale.

— *Tulburările digestive* apar de obicei înaintea manifestărilor cutanate și sînt rebele la tratamentul nespecific, persistînd adesea, în faza acută, mult timp după dispariția eritemului pelagros. În faza cronică, tulburările digestive îmbracă un aspect polimorf, cu evoluție independentă față de boala de bază.

Manifestările predomină la nivelul gurii, stomacului și intestinului.

Leziunile bucale se caracterizează, în faza acută, prin apariția de eroziuni gingivale de tip scorbutic, edem al întregii mucoase bucale și, uneori, exulcerații. Limba îmbracă adesea un aspect scorbutiform sau de „fragă“ (Rille), datorit unei hipertrofii a papilelor fungiforme din zona centrală acoperită de un strat albicios, în timp ce marginile și vîrful sînt roșii, depapilate. Alteori, limba are aspect geografic, zonele depapilate alternînd cu zone cu papilele păstrate, sau aspect de limbă cheală, din cauza atrofiei papilare, amintind glosita Hunter. Stomatita și glosita pelagroasă sînt proprii accesului acut.

În pelagra cronică, mucoasa linguală îmbracă aspecte variate în raport cu vechimea și intensitatea bolii. Limba este adesea brăzdată de șanțuri mai mult sau mai puțin adînci, cu aspect plisat (Babeș). Mucoasa bucală este edemațiată de culoare roșie-violacee sau roșie-cardinal. În pelagra gravă, s-au descris aspecte de mucoasă uscată acoperită cu cruste de tip solzos.

Tulburările gastrice îmbracă aspectul subiectiv și obiectiv al unei gastrite cronice cu ana- sau hipoclorhidrie.

Bolnavii se plîng de arsuri gastrice și periombilicale (uneori și arsuri în gură), diferite net de pirozisul întîlnit în patologia gastrică, fiind mult mai difuze și nerimate de mese. Acuză, de asemenea, dureri la presiune în regiunile respective.

Tulburările intestinale, prezente, după Babeș, în 70—75% din cazuri, se caracterizează prin diaree cronice, rebele la tratament, care pot persista și în perioadele de remisiune. Adesea boala evoluează însă cu constipație sau cu alternanță de constipație cu diaree. Sindromul coprologic, nu are, în general, nimic caracteristic, el variind în raport cu prezența diareei sau constipației. Mai frecvent, aspectul este al unui scaun de fermentație cu exces de acizi organici și amidon. Alteori, sînt prezenți produșii de putrefacție, consecință a unei insuficiențe de digestie a proteinelor.

Tulburările neuropsihice pot apărea în lipsa unei alte simptomatologii. Cele mai frecvent întîlnite sînt cefaleea și amețeala. Cefaleea are un caracter discret, difuz și permanent, cu exacerbări frecvente în raport cu starea nervoasă a bolnavului. Amețeala are același caracter discret și se asociază adesea cu vărsături sau cu acufene.

În ceea ce privește simptomatologia nervoasă propriu-zisă, se descriu simptome radiculonevritice, spinale și cerebrale.

a) Simptomele radiculonevritice descrise în pelagră sînt mai rare, greu de diferențiat de alte tulburări neurogene, fiindcă nu există un criteriu cert. Prezența unei polinevrite trebuie corelată cu o avitaminoză B supraadăugată.

b) Simptomele spinale se datoresc unei afectări a cordoanelor anterioare sau posterioare, îmbracă adesea aspectul unei mielopatii difuze și au evoluție cronică.

Afectarea cordoanelor anterioare se traduce printr-un sindrom spastic, care merge de la simplă hiperreflexie osteotendinoasă pînă la o hipertonie de tip piramidal cu diminuarea forței musculare și mers dificil. În cazuri mai grave, apar tulburări sfincteriene cu incontinență sau, în mod excepțional, retenție de urină. În cele mai multe cazuri, sindromul spastic este frust, cu tendință la retrocedare odată cu sfîrșitul accesului. Uneori, rămîn însă sechele nervoase care treptat, în urma unor accese repetate, se accentuează ducînd la leziuni ireversibile.

Simptomele evocatoare ale unor leziuni de cordoane posterioare, existente în unele cazuri din faza preclinică a bolii, constau în senzații de amorţeli, furnicături sau chiar arsură a extremităţilor, la care se adaugă în unele cazuri, artralgii nesistematizate care pot sugera un reumatism cronic.

Diminuarea reflexelor osteotendinoase şi a sensibilităţii profunde sau ataxia este consecinţa evoluţiei cronice şi îndelungate a unei pelagre netratate şi se observă din ce în ce mai rar astăzi.

c) Simptomele cerebrale sînt mai rare. Se poate întîlni o spasticitate a segmentului cefalic (consecinţă a unor tulburări funcţionale piramidale învecinate), hipertonii musculare sau mişcări involuntare, facies inexpresiv, cu mobilitate redusă.

d) Tulburările psihice apar şi în formele acute şi în cele cronice şi sînt de aspect variat, mergînd de la simple tulburări de memorie sau concentrare pînă la demenţa pelagroasă. Modificările psihice de ordin minor pot să apară din stadiul preclinic, să se accentueze în stadiul acut şi să conducă treptat spre o degradare psihică în stadiul cronic. În acest ultim stadiu, afecţiunea psihică are o evoluţie cu totul independentă de boala de bază.

Manifestările psihice din stadiile precoce sau din perioadele de acalmie ale pelagrei sînt de tipul neurasteniei, formă sub care pot persista ani de zile. În perioada de pelagră cronică, simptomele cele mai frecvent întîlnite sînt:

— Conştiinţa suferinţei fizice: bolnavul anxios este în permanenţă preocupat de suferinţele sale somatice.

— Stări depresive cu tristeţe nemotivată, dorinţă de izolare, torpoare intelectuală.

— Senzaţie de astenie neuromusculară nemotivată, care împinge bolnavul la pat.

— Tendinţă, uneori, la sinucidere.

Aspectul psihic este variabil de la o zi la alta, perioade de bine alternînd cu stări de recădere prelungite.

În cursul paroxismelor sau în cadrul evoluţiei cronice a bolii, tulburările psihice se conturează mai precis, deosebindu-se cîteva sindroame:

1. Sindromul neurastenic.
2. Sindromul depresiv.
3. Confuzia mentală.
4. Demenţa pelagroasă.

1. Sindromul neurastenic se traduce prin starea de nelinişte a bolnavului, de teamă nemotivată. Această teamă are uneori la bază senzaţii cenestezice, ca: arsuri epigastrice şi bucale, cefalee, rahialgii, parastezii, dureri în membre, uneori interpretate ca „prezenţa unui şarpe în burtă“, a unei „urechelniţe în urechi“ etc.

Se menţionează fenomene psihosenzoriale, ca perversiunea mirosului şi a gustului, tulburări subiective de auz şi văz.

La aceşti bolnavi, se observă diminuarea activităţii voluntare, a iniţiativei, a atenţiei şi memoriei.

2. Sindromul depresiv nu poate fi independent, ci este mai mult sau mai puţin prezent de la caz la caz.

3. Confuzia mentală constituie o formă particulară a tulburării psihice, traducînd o intensitate neobişnuită a intoxicaţiei pelagroase. Evo-

lucează sub mai multe forme: forma delirantă, forma astenică, forma encefalitică.

În forma delirantă, delirul este constituit din asociații halucinatorii, din viziuni uneori penibile, din scene de viață reale, anterioare. Pot apărea în somn sau în cursul zilei îndată ce bolnavul închide ochii.

În forma astenică, bolnavul este aproape imobil, dormitează, fiind absent la mediul înconjurător. Faciesul este inexpresiv, sau, din contră, are pe el imprimată teama, îngrijorarea sau descurajarea. Uneori, pe acest fond se pot suprapune fenomene de catalepsie, negativism etc.

În forma encefalitică, tulburările psihice îmbracă același aspect ca și în forma agitată a confuziei mentale cu delir halucinatoriu și reacții psihomotorii violente. La acestea se supraadaugă manifestări ce exprimă o lezare a S.N.C. (contracturi și clonus). Această formă survine în accesul acut malign al pelagrei.

4. Demența pelagroasă poate fi continuarea directă a confuziei mentale pelagroase. Ea nu se instalează în criza acută ca sindromul confuziv, ci poate apărea tîrziu în evoluția bolii, chiar atunci cînd pelagra ca entitate clinică și humorală pare definitiv vindecată.

Facultățile psihice pot fi inegal atinse. Judecata bolnavului slăbește treptat, vorbirea devine incoerentă, orientarea în timp și spațiu și afectivitatea dispar; apare o amnezie totală. Demența pelagroasă constituie expresia unor leziuni nevraxiale, care odată apărute evoluează independent.

Examene paraclinice. Probele de laborator pot ajuta uneori la depistarea precoce a pelagrei.

— Proteinemia este în general scăzută; normoproteinemia întîlnită uneori se datorează hemoconcentrației. Raportul serine/globuline este modificat prin scăderea serinelor.

— Colesterolul și lipidele sînt în general scăzute.

— Porfirina este crescută.

Modificările menționate s-ar datora toate unui grad de insuficiență hepatică existent la pelagroși datorită denutriției cronice.

— Glicemia este adesea scăzută, iar potasiul crescut datorită unui grad de atingere a suprarenalei.

— Modificările elementelor figurate sanguine se traduc printr-o anemie de tip hipercrom, macrocitar. Unii autori descriu și forme hipocrome microcitare, dar acestea sînt mult mai rare. Leucograma este în general normală. Hiperleucocitozele citate în puseul acut se datorează unor infecții supraadăugate.

— Examenul secreției gastrice revelează extrem de frecvent o hiposecreție cu hipo- sau anaclorhidrie.

— Examenul radiologic gastric pune adesea în evidență o hipotonie sau ptoză gastrică.

Etiologie. Patogenie. În producerea bolii, au fost discutați mai mulți factori:

1. Ipoteza susținută de Nicolau și de Sinai, amintită numai din punct de vedere istoric, incrimina o infecție digestivă printr-un virus, care prin tulburările ce le provoacă ar scădea asimilarea vitaminei PP de către organism.

2. Pelagra survine mai ales la persoanele ce se hrănesc cu porumb. S-a reuşit, începînd cu Goldberger, să se provoace pelagră experimentală la cîinii hrăniţi cu porumb. Acţiunea pelagroasă a porumbului s-ar datora:

a) Sărăciei porumbului în niacină disponibilă şi în precursorul ei. 100 g de porumb conţin 1—3 mg niacină (mai mult ca orezul, mai puţin ca grîul). Acţiunea niacinică a unor produse alimentare nu corespunde însă exclusiv conţinutului lor în această vitamină. Astfel, pe cînd eficacitatea produselor de origine animală este de 100%, a cerealelor este de 30—60% şi a porumbului de sub 30%. Cea mai mare parte a niacinei din porumb se află într-o formă neutilizabilă, iar conţinutul în triptofan al porumbului, necesar pentru sinteza endogenă a niacinei este foarte mic. Tratarea cu alcali pare a-i mări cantitatea de niacină (de la 0,74 mg% în produsul folosit de Braude la 4,28 mg%), dar distruge 70—80% din conţinutul în tiamină şi 50% din conţinutul în riboflavină. Astfel, tortilas mexicană consumată fără vitaminele B_1, B_2 are o acţiune dăunătoare (Pellet şi Platt). Simpla fierbere a porumbului dă exact aceleaşi rezultate. Mălaiul fiert este pelagrogen.

b) Dezechilibrul pronunţat în compoziţia aminoacizilor din proteine; proteinele din porumb conţin zeină 45—50%, gluteline 30—35% şi globuline 20%. Ele sînt sărace în aminoacizi esenţiali (lizină, triptofan, izoleucină, treonină, valină). Zeina este aproape lipsită de lizină şi triptofan, conţine multă leucină, fenilalanină şi tirozină şi este relativ bogată în acid glutamic şi prolină (dezechilibru aminoacidic pronunţat). Din această cauză are o valoare nutritivă mică. După unii autori, aminoacizii în exces sînt nuli, după alţii, toxici.

Porumbul, cu proteinele sale incomplete şi cu o compoziţie aminoacidică dezechilibrată creşte necesităţile organismului în niacină şi aminoacizi esenţiali (triptofan, izoleucină). Dacă aportul de proteine cu aminoacizi esenţiali este redus, alimentaţia maidică exercită efecte distrofiante chiar în prezenţa unor cantităţi suficiente de niacină.

c) Unii autori au emis ipoteza unor substanţe antiniacinice prezente în porumb. S-a observat, la şoareci, că administrarea de alimente cu 1/2 niacină cît are porumbul nu provoacă apariţia pelagrei. Wooley a izolat în extractul cloroformic al porumbului un corp bazic de natură chimică necunoscută, care ar fixa niacina din porumb.

Kodicek a izolat din porumb acid indolacetic, care se comportă ca o antivitamină nicotinică. Krahl observă însă că obţine la şoarecii hrăniţi cu 40% porumb, tulburări digestive (combătute uşor cu triptofan şi acid nicotinic pe care nu le poate însă reproduce administrînd de 6 ori mai mult acid indolacetic.

Borelidina, antibiotic identificat în porumb, inhibă creşterea şobolanilor supuşi la o alimentaţie cu cazeină (Cooperman).

3. Pelagra este, în fond, consecinţa unei pluricarenţe: vitaminice, aminoacidice, minerale.

Sindromul pelagros poate apărea chiar în condiţiile unui aport suficient de vitamină PP, dacă se realizează o hipoproteinemie.

Faptul că pelagra se manifestă ca o boală sezonieră, în raport cu munca fizică (în România pelagra apărea în lunile aprilie—iunie, iar în Egipt apare în perioada noiembrie—martie), adică în perioada de munci agricole, sugerează că un rol deosebit îl are, în afara alimentaţiei dezechilibrate, și efortul fizic susținut. Dezechilibrul alimentar este consecința unei hrane monotone de iarna pînă primăvara, săracă în vitamine și proteine.

Efortul fizic în muncile agricole de primăvară este intens. Hrana oamenilor care muncesc, deși uneori caloric suficientă, este în continuare dezechilibrată, cu aport predominant de glucide și sărac în proteine animale cu valoare biologică mare. La acest dezechilibru, se adaugă sărăcia în vitamina PP.

Acțiunea razelor solare, fără să fie determinantă, pune în valoare unele tulburări metabolice grave. O dovadă în acest sens este că apariția eritemului pelagros nu concordă în Egipt cu intensitatea iradierii luminoase.

În concluzie, se poate considera că pelagra este consecința iradiației solare pe un organism dezechilibrat din punct de vedere nutritiv și supus la un efort fizic intens după o perioadă de inactivitate fizică prelungită.

Tratament. În stabilirea unui tratament judicios trebuie să ținem seama de faptul că pelagra este o boală cronică pe a cărei stare permanentă se declanșează episoade acute; o boală revelatoare a unei carențe complexe (în particular o carență în vitamine din grupul B, aminoacizi și minerale), care clinic se caracterizează prin tulburări cutaneomucoase, digestive și psihice.

Trebuie ținut seama, de asemenea, de faptul că:

1. În cursul evoluției pelagrei există un timp curabil — accesul pelagros, — care prezintă în 85% din cazuri o tendință spontană spre vindecare clinică (Claudian). Din această cauză, nu se poate aprecia just valoarea terapeutică a agenților antipelagroși.

2. După dispariția fenomenelor acute, se instalează tulburări funcționale și leziuni anatomice care devin rapid definitive și au evoluție independentă față de factorii etiologici ai bolii.

În sindromul cronic, tratamentul etiologic este ineficace. Numai tratamentul precoce poate avea o valoare.

3. Dispariția accesului nu înseamnă vindecarea. Există în permanență pericolul unor recăderi. Pelagrosul are o instabilitate metabolică specifică ce-l face extrem de sensibil la carență sau toxice antivitaminice. Mijloacele terapeutice existente actualmente nu pot suprima definitiv această particularitate biologică. Acțiunea preventivă a factorilor terapeutici este pasageră. Profilaxia bine condusă se impune în aceste cazuri pe timp îndelungat, sustrăgînd pacienții de sub influența pelagrogenă a mediului obișnuit de viață.

Tratamentul etiopatogenic. a) *Redresarea dezechilibrului alimentar.* Regimul alimentar.

Tratamentul etiologic al pelagrei este o problemă în mare parte alimentară. Un regim complet și armonios trebuie să stea la baza tratamentului. Tratamentul dietetic nu poate fi înlocuit. „Fără dietă, orice tratament eșuează“ spunea Roussel.

Trebuie ținut seama însă că pelagrosul nu poate profita în practică de toate resursele dietetice. În plin acces, nu se poate hrăni. Mai mult, un regim perfect echilibrat este insuficient sau prea lent pentru compensarea diverselor carențe. Tulburările digestive împiedică uneori absorbția. Regimul trebuie bazat pe următoarele premise:

1. Combaterea excesului de factori alimentari pelagrogeni și cu dezechilibru aminoacidic (porumb, alcool, melasă).

2. Combaterea carenței de factori protectori (proteine animale).

3. Combaterea carenței vitaminelor din grupa B și în particular a vitaminei PP sau provitaminei PP (triptofanul).

Soluția este o problemă de alimentație: îndepărtarea primului grup sau adăugarea unei cantități convenabile din grupele 2 sau 3 sau, mai bine, din ambele.

1. Indiferent dacă alimentația maidică este caracterizată prin lipsa vitaminei PP sau prin faptul că aceasta, deși există în porumb, este însă într-o formă legată, inutilizabilă de om sau că alimentației îi lipsește triptofanul, adică provitamina PP, sau fiindcă proteinele alimentației maidice sînt caracterizate printr-un mare dezechilibru aminoacidic sau pentru că prezintă o antivitamină, va trebui să tindem la diminuarea consumului de mălai și la o alimentație rațională.

Porumbului îi lipsesc în mare măsură aminoacizii esențiali. Zeina porumbului conține urme de triptofan, lizina îi lipsește complet, iar izoleucina și valina sînt mult scăzute. Glutenina porumbului are foarte puțină lizină și glicocol. Dintre celelalte vegetale, grîul și secara sînt mai bune, fiindcă proporția gluteninei este mai mare. Dacă însă pierd pericarpul, valoarea le scade. Grișului îi lipsesc lizina, triptofanul și cisteina. Pentru a diminua aportul de mălai, asigurînd totuși nevoile energetice (care la pelagros reprezintă aproximativ 4 000 cal./zi) va trebui să adăugăm, mai ales în sezonul de primăvară sau mai bine între ianuarie—iunie, leguminoase, cartofi, orez și una dintre cereale: grîu, secară, arpacaș.

2. Ponderea mare în alimentație trebuie însă pusă pe alimentele protectoare, în primul rînd pe proteinele de origine animală: carnea, laptele (100% efect PP). Trebuie să menționăm aici că laptele, deși sărac în vitamina PP (0,15—0,30 mg/100 g) este unul din cele mai bune alimente antipelagrogene, bogăția sa mare în triptofan, provitamina PP, făcîndu-l extrem de necesar ca aliment la pelagroși. O cantitate de 800—1 000 g de lapte ecremat pe zi este suficientă pentru a preveni apariția pelagrei la indivizii supuși la un regim pelagrogen (Wheeler).

Dintre celelalte alimente menționăm: carnea de vacă (3—8 mg% vitamină PP), peștele (2—10 mg%), ficatul de vacă (9—25 mg%), albușul de ou (0,5 mg%), gălbenușul de ou (1,5 mg%). Aceste alimente au un conținut bogat în protide și aminoacizi esențiali cu mare valoare biologică, în alte vitamine din grupul B și în săruri minerale. Din această cauză, valoarea lor în tratament depășește valoarea nicotinoterapiei izolate. 200 g carne pe zi sau 4 ouă contracarează efectele oricărui regim pelagrogen. Protidele se vor da cam 1—1,5 g/kgcorp pe zi.

3. Dintre alimentele vegetale, remarcăm pe cele zise cu efect PP mare, ca: varza, spanacul, fasolea verde, roșiile, soia etc., bogate și în vitaminele B și C. Leguminoasele și cartoful, orezul, alimente accesibile primăvara, prezintă interes atît pentru valoarea biologică a proteinelor pe care le conțin, cît și prin faptul că, acoperind în mare măsură nevoile energetice, diminuă nevoia de mălai. În ceea ce privește cartoful, amintim că pelagra nu a apărut în zona septentrională a Europei, unde a fost importat cartoful, spre deosebire de sud, unde a pătruns porumbul.

Între alimentele de origine cerealieră bogate în vitamină PP, citâm:

— orzul încolțit	7,4 mg%
— grîul bob întreg	5,4 mg%
— ovăzul întreg	1,27 mg%
— fulgii de ovăz	1,33 mg%

— drojdia de bere 40—106 mg/100 g substanță uscată. Drojdia de bere o putem da în cantitate de 70—80 g pe zi, împărțită în 3 porții (sub formă uscată în vid — foarte proaspătă conține 10 mg 1 000 g). Drojdia de bere mai conține 2 000—7 000 U./100 g aneurină, 1—3 mg/100 g riboflavină, adermină, acid adenilic, pantotenic, factori antianemici și alți factori. Se poate da amestecată în lapte cald sau gălbenuș de ou (în formele ușoare dă rezultate foarte bune); 15—30 g este doza de întreținere susceptibilă să prevină recăderile.

Alături de conținutul bogat în vitamine, drojdia de bere conține proteine cu mare valoare biologică, și anume pînă la 40% drojdia de bere uscată și circa 10—12% sub formă de pastă sau lichidă.

Grîul încolțit are același conținut în vitamine ca și drojdia de bere. Se dă în cantitate de 200—300 g pe zi.

Ficatul este o substanță alimentară polivitaminică, ce conține pe lîngă alte principii vitamină B și amida acidului nicotinic 12—25 mg/100 g țesut proaspăt. În forme ușoare, este net superior drojdiei de bere.

Trebuie să menționăm aici că vitamina PP din alimente nu este distrusă decît relativ puțin de fierbere și sterilizare, ceea ce face ca o mare parte să se conserve cu ocazia preparării alimentelor. În cazul frigerii sau coacerii (unde temperatura poate ajunge la 200°C), pentru alimentele care cedează în mare măsură apa, pierderea vitaminei poate atinge 35%. În general, în cursul preparării hranei, pierderea de vitamină este în jurul a 30%, restul rămînînd utilizabilă. În conservele alimentare care se prepară prin autoclavare sub presiune (120°C), pierderea nu întrece, în general, pe cea din pregătirea casnică obișnuită.

Din alimentația pelagrosului vom elimina, pe cît posibil, alimentele indigeste cu multă celuloză, care încarcă intestinul bolnav.

Grăsimile sînt sortite să acopere nevoile calorice, diminuînd prin aceasta ingestia glucidelor în exces și deci aportul maidic. Ele conțin foarte puțină vitamină PP sau deloc.

b) *Vitaminoterapia specifică.* Este o altă parte importantă în tratamentul etiopatogenic al pelagrosului, indicată în formele ușoare cînd regimul nu poate fi urmat sau în formele mai intense unde tratamentul dietetic nu este suficient. Indicația majoră o constituie manifestările acute și grave ale bolii.

Vitaminele antipelagroase sînt cele din grupul B, în special vitamina PP.

Tratamentul cu vitamina PP în pelagră. Odată cu descoperirea vitaminei PP s-a crezut că pelagra va dispărea, fiind suficient un astfel de tratament. Cu timpul, entuziasmul a scăzut; s-a observat că există forme asupra cărora vitamina nu are nici o acțiune sau forme în care administrarea vitaminei PP, după cum arată Gillman, este contraindicată și agravează evoluția și mortalitatea prin această boală.

Sînt unii autori, care afirmă că acțiunea vitaminei PP poate fi considerată similară cu alte tratamente nespecifice, ca de exemplu cacodilatul de Na, atoxilul lui Babeş, extrase tisulare tip Filatov etc. Pelagra este o boală cronică cu exacerbări periodice favorizate de un tratament nespecific. S-ar putea deci ca şi succesul vitaminei PP să fie tot nespecific. Gillman arată că efectul vitaminei PP variază de la un caz la altul şi că „faptul că nu s-a luat în consideraţie reactivitatea fiecărui bolnav în parte constituie cauza principală a părerilor contradictorii actuale în privinţa eficacităţii acestui tratament“.

Pe de altă parte, regimul maidic al pelagroşilor nu este aşa sărac în vitamina PP, cel al indienilor, cu orez, fiind mult mai sărac.

Totuşi, în stadiul actual al cunoştinţelor noastre, considerăm că tratamentul cu vitamina PP este necesar, mai ales în accesele acute şi în formele uşoare de boală.

Vitamina PP poate fi socotită un medicament prin excelenţă al sindromului acut. În formele maligne a redus mortalitatea, iar în accesele acute ameliorează rapid simptomele accesului.

În formele maligne, se instituie tratamentul cu vitamina PP 100—200 mg la 1—2 ore interval, ajungîndu-se la doze de 1 000—2 000 mg/24 ore.

În accesele acute, se dau 250—1 000 mg zilnic. Doza se fracţionează în 5—10 prize, pentru a se evita efectele secundare. Se observă uneori dispariţia extrem de rapidă a simptomelor în 24—48 ore. Stomatita şi glosita se ameliorează mult în 48 de ore. Tulburările psihice sînt amendate după cîteva zile de tratament. Dermita pelagroasă dispare rapid.

În formele medii, administrarea de vitamină PP scade durata şi împiedică evoluţia simptomelor.

În formele uşoare, se prescrie 50—100 mg pînă la 200—400 mg pe zi.

În formele grave, însoţite de tulburări accentuate ale metabolismului grăsimilor şi glucidelor, nu se va recomanda vitamina PP şi nici o altă vitamină din grupul B, pentru că ar produce o agravare a bolii cu degenerescenţă acută hepatică, urmată de exitus.

Gillman, în sudul Africii, constată o letalitate de 80% în astfel de cazuri.

În aceste forme se va recurge la un tratament cu medicamente lipotrope şi extracte hepatice, mucoasă gastrică etc.

În formele maligne, durata tratamentului este de 8—10 zile (la fel în accesele acute). După ce se asigură stocajul necesar de vitamină PP, acesta poate fi întreţinut cu doze reduse de 0,25 g pe zi, timp de 10 zile.

La copil se dă 0,01—0,02 g/kgcorp, iar la sugar vitamina se administrează prin intermediul mamei.

După cum am spus, efectele favorabile sînt rapide. Maximul de efect se obţine în pelagra de instalaţie recentă. În formele recidivante, cu piele sclerozată, cu atrofia mucoasei digestive (diaree cronică), manifestări encefalice sau medulare cronice, leziunile sînt adesea ireversibile, şi tratamentul nu face decît să le atenueze.

Pentru prevenirea recăderilor se va continua tratamentul un timp îndelungat, cu doze între 10—100 mg zilnic. Întreruperea medicaţiei timp de două săptămîni este suficientă uneori pentru a se produce accesul pelagros într-o alimentaţie monotonă maidică sau în etilopelagra americană.

c) *Tratamente administrate concomitent cu vitamina PP în pelagră.* Din cele discutate anterior, se remarcă necesitatea adăugării la tratament a medicaţiei lipotrope de tipul metioniei şi colinei atît pentru a preveni degenerescența grasă a ficatului, cît și pentru a pune la dispoziția organismului metilul labil necesar metilării azotului din molecula de piridină a vitaminei PP.

— Metionina, ca și colina, intervine în metabolismul triptofanului, mărind cantitatea de acid nicotinic pusă la dispoziția organismului. De asemenea, favorizează utilizarea acestui acid, compromisă în pelagră.

Disfuncția hepatică a pelagrosului are la bază în mare parte și absența acestor aminoacizi. Metilarea piridinei vitaminice se face sub influența unor fermenți de origine hepatică: nicotinamidmetilkinaza și nicotamidmetilferaza, care folosesc ca substrat metionina și colina în prezența ionilor de Mg și ATP. Acestea le pun la dispoziție gruparea labilă de metil pe care enzimele le transferă pe molecula de amida acidului nicotinic. Rezultă o moleculă de N-metilpiridină, care se elimină prin urină ca formă inactivă. Administrarea de metionină s-a observat că mărește cantitatea de N-metilpiridină eliminată. Perlzweig arată că în mod normal niacina se elimină pînă la 90% sub această formă. În pelagră, scade mult cantitatea eliminată, tocmai datorită faptului că metilarea niacinei este mult redusă.

După Cantoni, un exces de niacină administrat unui bolnav în absența unei metilări corespunzătoare are drept consecință infiltrarea grasă a ficatului. Această afirmație corespunde întrutotul observațiilor clinice făcute de Gillman pe cazurile grave de pelagră.

Rezultă clar importanța administrării metioninei în cazurile de pelagră și în special în formele grave (Cantoni).

— Acidul tioctic administrat, mărește reechilibrarea metabolică a pelagrosului (Galleti). Este recomandat mai ales în formele grave, cu tulburări metabolice profunde.

— Terapeutica cu polivitamine. Se vor asocia în mod obișnuit vitamine din grupul B: B_1, B_2, B_6, ținîndu-se seama de strînsa legătură dintre vitaminele acestei grupe. Vitamina B_1 se va da mai ales în cazul asocierii unei polinevrite; B_2 la cazurile ce manifestă și fenomene de ariboflavinoză, iar vitamina B_6 se va administra împreună cu vitamina B_2 în manifestările mucoase și cutanate.

— Extractele hepatice, prin conținutul lor în vitamină PP, aminoacizi, factori lipotropi, vitamină B_{12} au o acțiune bună, mai ales în formele cu degenerescență hepatică. În formele cu tulburări gastrohepatice, se mai pot folosi extractele de mucoasă gastrică. Atrofia mucoasei gastrice și anaclorhidria consecutivă par a beneficia de acest tratament.

— Fierul se indică în tratamentul anemiei pelagroase și pentru ameliorarea stării generale. Hiperporfinuria ar dispărea rapid după unii autori.

Fierul are un rol în diversele sisteme enzimatice. Anaclorhidria pelagroșilor împiedică utilizarea lui și resorbția din alimente. Se dă sub forme reduse pînă la 3—6 g fier pe zi. Se adaugă și acid clorhidric cu pepsină.

— Și metabolismul sulfului e tulburat. Se vor face injecții cu hiposulfit de Na 10%.

— Preparatele arsenicale, prescrise sub formă de licoare Fowler sau cacodilat de Na, sînt adjuvante utile pentru stimularea acțiunii fermenților celulari.

Tratamentul simptomatic. Glosita și stomatita vor fi tratate prin badijonări cu glicerină boraxată, albastru de metilen, nitrat de argint.

Contra ulcerațiilor mucoasei infectate se recomandă aplicări locale sau administrări generale de antibiotice.

Anaciditatea gastrică va fi combătută cu acid clorhidric și pepsină.

Diareea va fi tratată cu bismut, tanigen, antibiotice.

Tulburările psihice se tratează cu barbiturice, iar la agitație se mai poate da aneurină, clorpromazină.

Pentru prevenirea eritemului se recomandă folosirea de pomezi antiactinice și evitarea expunerii la razele solare. Eritemul constituit va fi tratat prin creme și paste antiinflamatorii, conținînd eventual corticosteroizi.

În covalescența accesului sever și în stările de denutriție se va prescrie un tratament vitaminic prelungit, tonice (coca-cola, nux vomica) fier, arsenic, medicație hormonală contra insuficienței endocrine, stimulante circulatorii în formele maligne.

Tratamente speciale. Vor fi tratate în spital: accesele maligne și grave, formele cu tulburări psihice, stările cronice cu denutriție avansată, formele care persistă după un tratament ambulatoriu bine condus.

În accesele maligne — în afara medicației arătată mai sus se va combate deshidratarea cu perfuzii de ser glucozat și clorurat. Se fac transfuzii de plasmă și sînge total. Se dau analeptice cardiace. Hrană abundentă și protectoare.

În accesele grave, se are în vedere posibilitatea degenerescenței hepatice. Se vor suprima vitaminele din grupul B, se va prescrie metionină, colină, triptofan, extrase de ficat.

Repausul complet este obligatoriu.

Astenia se combate cu riboflavină, vitamine B_6, PP, hormoni, stricnină: anemia prin fier, extracte hepatice.

În stadiile cronice, se va adăuga în plus tratamentul simptomatic, hrană abundentă, echilibrată, se va trata inapetența.

Tratamentul ambulatoriu. Se face în formele ușoare și cele care nu pot beneficia de un regim alimentar bun. Se dau între 50—200 mg vitamină PP pe zi (după caz). Bolnavul va face munci ușoare și va evita expunerea la soare. Se dă regim alimentar antipelagros. Se reexaminează la 15—20 zile.

Tratamentul profilactic. Se dau 800—1 000 g lapte pe zi sau alte surse proteinice, și anume: carne, brînză, pește, ouă sau, în funcție de resursele locale: scoici, pui de baltă, raci, ciuperci etc.

Înlocuirea totală sau parțială a mămăligii cu pîine, turtă de mei, sau diminuarea cantității de mămăligă prin introducerea cartofului, a leguminoaselor (fasole, mazăre) sau altor cereale: orez, ovăz, arpacaș, grîu încolțit — preparat sub formă de colivă. În subsidiar: 50—100 mg vitamină PP zilnic în perioada februarie—martie, aprilie—mai, sau 15—30 g drojdie de bere zilnic.

BIBLIOGRAFIE — Pelagra

1. **Carpenter R. J.** — Effects of different method of processing maize on its pellagragent activity, Fed. Proc., 1981, 1 531—5.
2. **Jorgensen J.** et all. — Pellagra an important clinical diagnosis even in Denmark, Ugerskr. Laeger., 1982, 154—5 (Eng. Abstr.).

3. **Johnson R. B.** — Pellagra an historical review, J. Okla. State. Med. Assoc., 1981, 396—8.
4. **Kretl W. A.** — Disconvery of the effect of tryptophan on niacin deficiency, Fed. Proc., 1981, 1 527—30.
5. **Krieger J. E.** — Acrodermatitis enteropathica and the relation to pellagra, Med. Hypotheses, 1981, 539—47.
6. **Pfeiffer C. C.** — Extranutrients and mental illness, Biol. Psychiatry, 1981, 797—9.
7. **Rudin D. O.** — The major psychoses and neuroses as omega-3-essential fatty acid deficiency syndrome substrate pellagra, Biol. Psychiatry, 1981, 837—50.
8. **Schnell J.** et all. — Pellagra as an unusual symptom of chronic alcoholism Orv. Hetil., 1982, 983—5.
9. **Stadler R.** et all. — Drug induced pellagra, Hautarzt, 1982, 276—80 (Eng. Abstr.).
10. **Vannucchi H.** et all. — Tryptophan metabolism of urinary metabolites and histochemical studies of related muscle enzymes, Am. J. Clin. Nutr., 1982, 1 368—74.

ALCOOLISMUL

Alcoolismul, noțiune introdusă în literatura medicală de către Magnus Huss în 1849, este considerat o boală cu evoluție cronică, consecință a ingestiei de alcool etilic, caracterizată prin toleranță și dependență fizică, precum și prin modificări patologice ale diferitelor organe, cu tendință la progresivitate în condițiile continuării consumului de etanol. Spre deosebire de alcoolismul acut, care poate evolua de la simpla impregnație alcoolică pînă la beție, cu remiterea fără urmări a manifestărilor odată cu eliminarea toxicului, alcoolismul cronic este consecința unor tulburări metabolice complexe și se manifestă după o perioadă îndelungată de consum etanolic, sub forma unor complicații majore din partea diferitelor organe. Alcoolicului cronic îi este specifică pierderea controlului față de ingestia de etanol, ceea ce are ca rezultat în timp, incapacitatea acestuia de a rezista tentației de a bea, existența și desfășurarea activității sale habituale depinzînd direct de ingestia de etanol.

Incidența alcoolismului este strîns legată de producția și consumul băuturilor alcoolice care, sub formă de vin, bere sau spirtoase sînt consumate în proporții diferite de la o țară la alta sau în cadrul aceleiași țări, cu repercusiuni majore de ordin medical, social și economic. Studii statistice efectuate din rațiuni economice sau de alt ordin relevă o creștere permanentă a producției și respectiv penetrației alcoolului în rîndul populației, cu tendință și la modificarea structurii consumului. Numai în ultimele două decenii consumul de băuturi alcoolice a înregistrat în țările europene o creștere cu 45% pînă la 337% (O.M.S., 1980) cu depășirea chiar a valorii de 500% la anumite sortimente de spirtoase. Dacă aceste țări continuă să dețină primul loc în producția și consumul de bere (peste 51%), se înregistrează în schimb o extindere a acestui consum și în țări din Africa, Oceania și Extremul Orient, în timp ce băuturile distilate au o pondere din ce în ce mai mare în detrimentul celor obținute prin fermentație naturală.

Alcoolismul, diagnosticat ca atare sau sub forma complicațiilor medicale sau neuropsihice ale consumului abuziv de etanol, afectează îndeosebi populația adultă, cu un maxim între 25 și 65 de ani, mortalitatea prin alcoolism fiind de 2—4 ori mai mare ca în populația generală (32/100 000 locuitori), iar durata de viață scurtată cu 8—12 ani la marii băutori. Riscul leziunilor cronice produse de etanol crește cu cantitatea și durata consumului de alcool. Un indicator al răspîndirii acestui flagel îl poate constitui morbiditatea și mortalitatea prin ciroză hepatică (tabelul XII.1), cca 2/3 din decesele alcoolicilor datorîndu-se acesteia. Deși există o preponderență masculină (5/1) se asistă în prezent la o creștere a cazurilor de alcoolism la femei, concomitent cu coborîrea limitei de vîrstă (cca 10% din tineri) și la apariția sa la copii, iar la adolescenții băutori se profilează tendința ștergerii diferenței dintre sexe.

Tabelul XII.1

Consumul de alcool și mortalitatea prin ciroză hepatică în diferite țări
(modificat după Propham R. E., Schmidt W., de Lint J., 1975)

Țara	Consumul de alcool (litri alcool absolut/an/locuitor)	Decese prin ciroză hepatică la 100 000 locuitori de peste 20 ani
Franța	24,66	51,7
Italia	18,00	30,5
Portugalia	17,57	48,0
Austria	14,47	38,5
R.F.G.	13,63	29,0
Australia	10,71	7,8
Cehoslovacia	10,27	14,8
Canada	8,95	11,6
Belgia	8,42	14,2
Anglia	7,66	4,1
Irlanda	7,64	5,0
Danemarca	7,50	11,6
Olanda	6,19	5,7
Finlanda	4,16	5,4

Implicațiile socio-economice ale alcoolismului țin atît de afectarea personală cît și de situația familială a individului și a societății. Numărul mare de alcoolici (de ex. 10 milioane în S.U.A. dintr-un total de 95 milioane băutori), face ca alcoolismul să fie considerat, în contextul aprecierii că aproximativ un sfert din populația globului este dependentă de alcool sau alte droguri și un toxicoman necesită tratament medical pentru 10 alcoolici spitalizați, drept drogul numărul 1. Relevantă pentru consecințele tulburărilor neuropsihice și ale comportamentului antisocial este ponderea solicitărilor în serviciile de psihiatrie, urgențele psihiatrice care necesită internarea depășind 44% din cazuri, precum și comiterea a jumătate din omucideri sub influența alcoolului. De asemenea, cum 20% din alcoolici fac o tentativă de suicid și 10% din cei cu asemenea tentativă sînt alcoolici, se apreciază că alcoolicul, datorită comportamentului său autoagresiv poate fi considerat un „sinucigaș cronic“.

Absenteismul pentru boală (de 3—4 ori mai mare) și durata dublă de spitalizare la alcoolici, implicarea alcoolului în 20—30% din accidentele de muncă cu grade diferite de invaliditate și pierderile inerente de producție au repercusiuni economice majore. La acestea, se adaugă consecințele consumului de alcool în condițiile traficului rutier modern, în peste 30% din accidentele rutiere alcoolul fiind implicat direct, procent care ajunge la 40—50% în cazul accidentelor cu consecințe mortale.

Etiologia alcoolismului nu este elucidată, dar se apreciază că este rezultatul interacțiunii unor factori de natură biologică, socială și psihologică. De asemenea, influența factorilor genetici în reglarea ingestiei de etanol este acreditată tot mai mult și se consideră că un procent de 20% din probabilitatea de a deveni alcoolic este condiționat ereditar (13). În acest sens, pledează observațiile cu privire la existența unei forme atipice de alcooldehidrogenază, enzimă care degradează etanolul la 85—95% din japonezi, spre deosebire de elvețieni (20%) sau englezi (5%), ca și o rată de metabolizare a etanolului mai redusă la eschimoși și amerindieni față de europeni (15). Alcoolismul, discromatopsia și sensibilitatea hepatică constituie un aspect fenotipic dependent de un factor genetic situat pe cromozomul X, iar sistemul HLA-BW40 poate fi asociat cu jumătate din cazurile de injurie hepatică alcoolică (5).

Metabolismul etanolului. Absorbția etanolului, cu trecerea sa rapidă în sînge, începe imediat după ingestie și se face în stomac (20%) și intestinul subțire (80%), din care 8% în duoden, 52% în jejun și 17—20% în ileon. Marea sa capacitate de difuziune transmembranară și completa solubilitate în apă îi permit repartizarea în întregul organism, cu realizarea unor concentrații locale proporționale cu gradul de hidratare și vascularizație al diferitelor țesuturi. Din întreaga cantitate absorbită, numai 2—10% se elimină ca atare prin respirație și urină, restul suferă un proces de oxidare la nivel hepatic. Etanolul este eliminat din organism aproape exclusiv prin oxidare.

În oxidarea hepatică a etanolului, intervin 3 sisteme enzimatice a căror succesiune este determinată de concentrația și cantitatea etanolului ingerat (8; 13; 16). Sistemul alcooldehidrogenazei (ADH), a cărei activitate se desfășoară în proporție de 80% în mitocondrii, acționează primul și permite oxidarea etanolului în acetaldehidă, cu reducerea NAD în NADH prin captarea H rezultat din reacție. Sub acțiunea acetaldehiddehidrogenazei (ALDH), acetaldehida este redusă în acetat, reacție în cursul căreia cofactorul enzimatic NAD se reduce în continuare prin captarea H rezultat. Consecință a acestor reacții, acumularea excesivă de echivalenți reducători în hepatocit determină creșterea raportului NADH/NAD. Exceptînd cantitățile de acetaldehidă și acetat, care prin trecerea în sînge vor fi metabolizate de țesuturi, acetatul rămas în ficat este esterificat în acetil-CoA, produs care poate fi oxidat în ciclul Krebs, pînă la CO_2 și apă, cu generare de ATP sau va fi inclus în diverși compuși metabolici (corpi cetonici, acizi grași, glicerol, glicogen, aminoacizi). În acest mod, etanolul poate interfera cu toate metabolismele principale. În oxidarea alcoolului este consumată pînă la 85% din nevoia de oxigen a ficatului, ceea ce face ca unele procese biochimice vitale să fie blocate sau diminuate.

Depășirea capacității de metabolizare a ADH inițiază intervenția sistemului catalază-peroxid, în care catalaza — hemoproteină localizată în peroxizomi — oxidează etanolul în acetaldehidă, în prezența peroxidului de hidrogen (H_2O_2), a cărui origine incumbă prezența de hipoxantină sau NADPH. În condițiile unor necesități crescute de metabolizare (peste 2 g/kgcorp/zi) a etanolului intervine sistemul de metabolizare microzomală a etanolului (MEOS), localizat în reticulul endoplasmic, sistem care conţine citocromul P450 şi foloseşte NADPH drept acceptor de H^+; consumul cronic de etanol poate creşte activitatea MEOS.

Acumularea excesivă de compuşi redox (NADP) face posibilă limitarea activităţii ADH, dar la nivel mitocondrial are loc reoxidarea NADH. Transportul transmembranar al acestor compuşi necesită interacţiunea unor sisteme de transport, dintre care cel mai important este sistemul oxalacetat-malat (fig. XII.1).

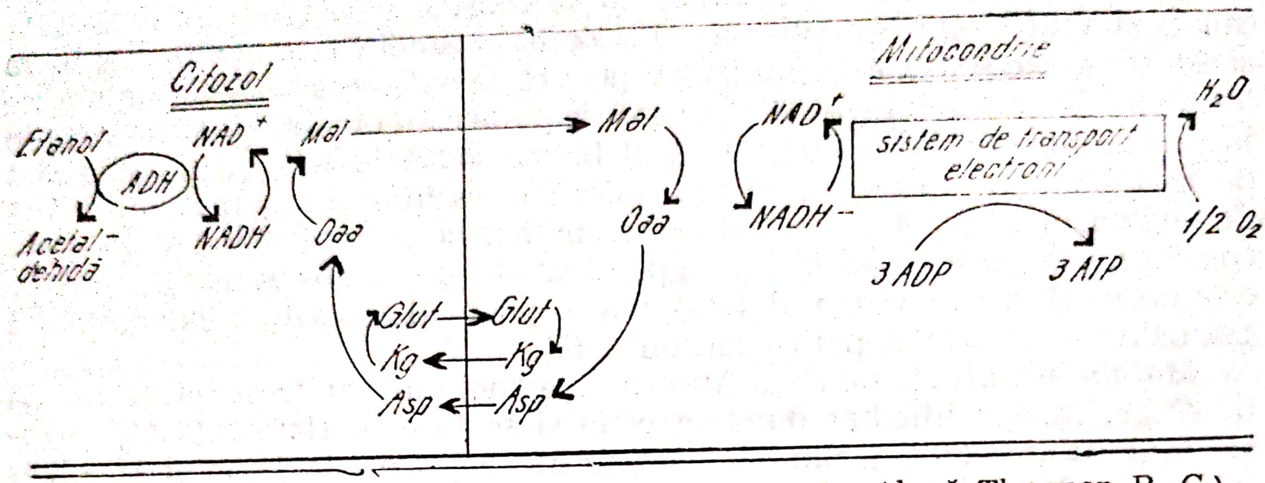


Fig. XII.1 — Sistemul de transport oxalacetat — malat (după Thurman R. G.).

Intervenţia MEOS contracarează fenomenul de limitare a activităţii ADH sau catalazei ca urmare a creşterii utilizării NADPH.

Metabolismul etanolului şi acetaldehidei comportă mari variaţii individuale datorite eterogenităţii, determinată genetic, a enzimelor participante SDH şi ALDH (polimorfisme enzimatice şi izoenzimatice) care realizează o multitudine enormă de modele enzimatice individuale. Activitatea ADH hepatice are o foarte largă scală de variaţie interindividuală care condiţionează degradarea diferită a etanolului. Constanta Michaelis (Km) pentru etanol, ca substrat pentru diversele forme de ADH umane, variază mult, între 0,5—50 mMol., respectiv între 0,02—2,5‰. Aceste diferenţe condiţionate enzimatic, în metabolismul etanolului explică diferenţele individuale privind tulburările metabolice şi leziunile organice provocate de alcool, observate la diverşi bolnavi cu alcoolism.

Consecinţele metabolice ale oxidării etanolului se datoresc excesului de compuşi redox, cu creşterea raportului NADH/NAD, precum şi acţiunii directe a principalilor metaboliţi: acetaldehida şi acetatul.

Creşterea raportului NADH/NAD este implicată în accentuarea formării de acid lactic din acid piruvic care, împreună cu diminuarea utilizării hepatice a lactatului, favorizează apariţia acidozei metabolice şi hiperuricemiei, prin scăderea eliminărilor renale de acid uric, cu precipitarea posibilă a unor accese de gută (16). Acţiunea toxică a acetaldehidei este înlesnită în parte de reactivitatea crescută şi liposolubilitatea acesteia, unul din efectele sale imediate constînd în diminuarea activităţii sistemelor de transport ale compuşilor redox în mitocondrii şi blocarea fosforilării oxidative prin inhibarea site I (14; 18). Recent (Goedole, 1980) a pus în evidenţă un defect enzimatic al enzimei mitocondriale care are ca urmare o afectare profundă a metabolismului acetaldehidei. Acest defect, observat mai mult la orientali, are ca urmare creşterea dramatică (de peste 10 ori) a acetaldehidei în sînge după un consum de alcool, cu apariţia aşa-numitului „sindrom aldehidic acut", ce apare şi după tratamentul cu inhibitori ai ALDH (Antabus, Nitrefazol), caracterizat prin roşeaţă intensă, tahicardie, hipotermie, cefalee, greţuri, vărsături, slăbiciune musculară, somnolenţă (27 a). Acetatul este incriminat mai ales în limitarea eliberării acizilor graşi liberi, iar scăderea concentraţiei lor plasmatice este urmată de o reducere a substratului energetic al ţesuturilor periferice (fig. XII.2).

Patogenie şi aspecte morfopatologice. Impactul etanolului asupra *metabolismului lipidic* se traduce prin creşterea sintezei de trigliceride (TG) şi acizi graşi (AG) la nivel hepatic, cu acumularea lor în ficat şi realizarea, totodată, a unei hipertrigliceridemii (obişnuit de tip IV) (19). Efectul hiperlipemic al etanolului este mai ales rezultatul amplificării sintezei de lipoproteine (electiv HDL), la care se adaugă activarea lipolizei tisulare

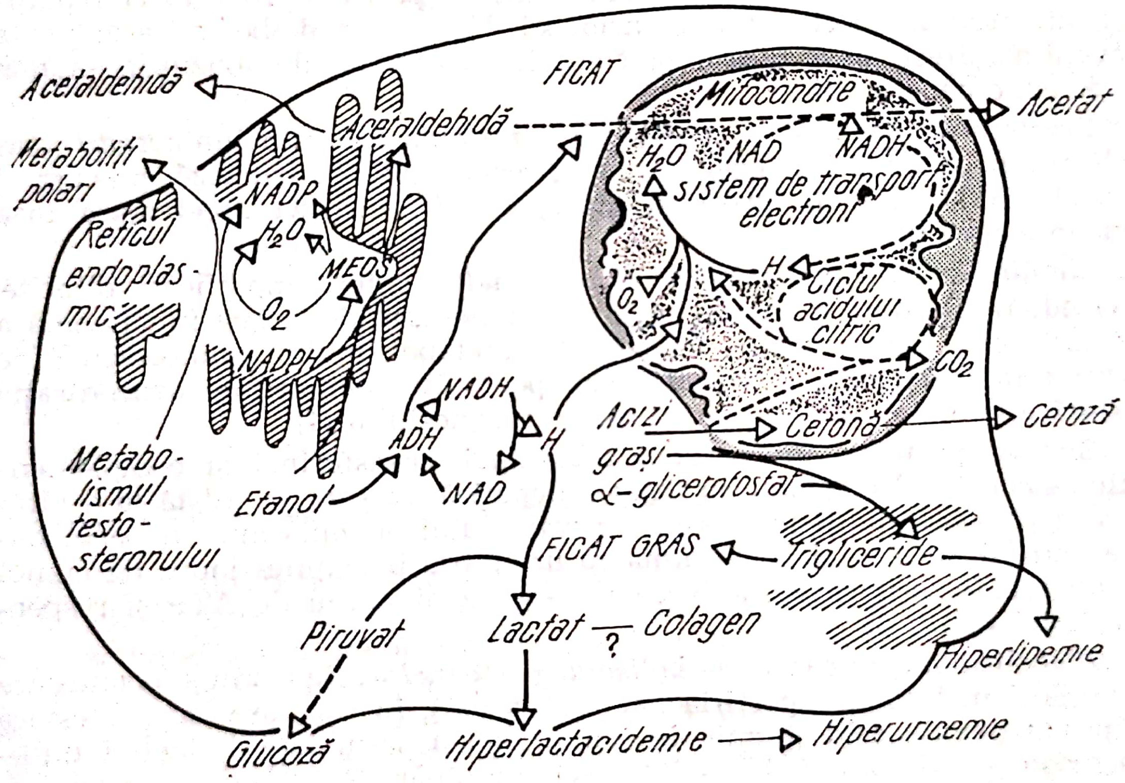

Acetaldehidă
Metaboliţi polari
Reticul endoplasmic
Acetaldehidă
FICAT
Mitocondrie
Acetat
NADP
H_2O
MEOS
O_2
NADPH
H_2O
NAD
NADH
sistem de transport electroni
H
Ciclul acidului citric
O_2
CO_2
Metabolismul testosteronului
Etanol
NADH
ADH
NAD
H
Acizi graşi
α-glicerofosfat
Cetonă
Cetoză
FICAT GRAS
Trigliceride
Piruvat
Lactat
?
Colagen
Hiperlipemie
Glucoză
Hiperlactacidemie
Hiperuricemie

Fig. XII.2 — Oxidarea alcoolului în celula hepatică şi legătura sa cu ficatul gras, hiperlipemia, hiperuricemia, hiperlactacidemia, cetoza, hipoglicemia şi metabolismul medicamentelor şi acetaldehidei (după Lieber, C. S.).

de către catecolaminele eliberate în exces de etanol (efect hiperadrenergic). Creşterea absorbţiei enterale de AG şi TG sau eventualele anomalii ale activităţii lipoproteinlipazei par să aibă un rol hiperlipemiant minor. Elementul esenţial îl constituie stimularea etanolică a activităţii L-α-glicerofosfataciltransferazei microzomale hepatice de către creşterea raportului NADH/NAD. Sinteza colesterolului poate fi stimulată de etanol, cu acumularea hepatică de colesterol esterificat (16). În rezumat, alcoolul inhibează utilizarea grăsimilor, crește sinteza și reduce transportul de lipide.

Afectarea *metabolismului glucidic* de către etanol are ca urmare apariția hipoglicemiei sau, mai rar, a unei hiperglicemii, ca și a perturbărilor în metabolizarea galactozei, fructozei, sorbitolului. Hipoglicemia are drept cauză principală inhibarea neoglucogenezei de către etanol care, prin intermediul NADH în exces, blochează formarea piruvatului din lactat; în subsidiar, apar o reducere a sintezei de oxalacetat, a cărui scădere induce blocarea ciclului Krebs (8). Blocarea competitivă a utilizării periferice a glucozei de către acetatul rezultat din metabolizarea etanolului pare să joace un rol mai redus.

Hiperglicemia postalcoolică, mai frecventă la femei, se caracterizează prin creșterea cetonemiei cu valori moderat crescute ale glicemiei și lactacidemiei, concomitent cu un gol anionic determinat de creșterea β-hidroxibutiratului. Dezvoltarea hiperglicemiei ar fi urmarea eliberării de hormoni hiperglicemiați (STH, epinefrină, glucagon, cortisol) de către etanol, concomitent cu amplificarea metabolizării hepatice a AG liberi mobilizați din țesuturi și apariția cetoacidozei. Uneori un diabet zaharat poate deveni manifest consecutiv unor complicații produse de abuzul de etanol, ca de ex. o pancreatită.

Creșterea raportului NADH/NAD determină totodată inhibarea metabolismului galactozei și transformarea sorbitolului în fructoză, precum și includerea acesteia în procesul glucogenezei; fructoza accelerează însă oxidarea etanolului (8).

Metabolismul aminoacizilor și proteinelor suferă modificări diferite, dependente de doza și durata ingestiei etanolului, de starea funcțională a ficatului și a altor organe. Diminuarea metabolismului aminoacizilor de către compușii redox și acetaldehidă poate fi potențată de concentrația redusă a tiaminei, piridoxinei, zincului, magneziului (4).

Sinteza proteică, îndeosebi a albuminei, transferinei și complementului scade în alcoolismul cu injurie hepatică, în care se asistă la o alterare a permeabilității membranelor reticulului endoplasmic cu perturbarea pompei de Na^+ și K^+, ultima ca urmare a blocajului indus de etanol la nivelul fosforilării oxidative, cu scăderea nivelului de ATP și respectiv de K^+ (18).

Alcoolismul afectează *metabolismul porfirinelor,* fie printr-o perturbare a reglării moleculare (porfiria hepatică acută), în care are loc o creștere a producției de acid δ-aminolevulinic (AAL) secundară inducției mitocondriale a activității δ-AAL-sintetazei și inhibării δ-AAL-dehidrogenazei, fie printr-o alterare a permeabilității membranelor (porfiria hepatică cronică), cu acumulare hepatică de uro- și heptacarboxiporfirinogen, urmare a inhibării uroporfirinogendecarboxilazei, fie prin blocarea coproporfirinogenoxidazei (7).

În alcoolismul cronic apar *tulburări și în metabolismul unor vitamine din grupul B.* Au fost observate în special deficite de B_1, B_2, B_6 și acid folic, consecutive pe deoparte alimentației modificate și pe de alta influenței directe a alcoolului asupra aportului sau metabolizării (B_1/B_6) vitaminelor. Prezența unei leziuni hepatice agravează deficitul vitaminic, deoarece ficatul depozitează aceste vitamine, le transformă în forma lor activă și recuperează coenzima eliberată din metabolism. În tabelul XII.2 sînt prezentate principalele modificări pe care etanolul le aduce în metabolismul vitaminelor B.

Tabelul XII.2

Funcția metabolică, carența clinică și acțiunea alcoolului asupra vitaminelor B

Vitamine	Funcția metabolică	Carența clinică	Acțiunea alcoolului asupra metabolismului vitaminic
Tiamină (B_1)	Coenzimă: Thiamin-pirofosfat în: de ex. piruvat-oxidază, transketolază	Beri-beri	Reduce resorbția în intestin și capacitatea de fixare în ficat. Modifică distribuția intracelulară a thiaminei
Riboflavină (B_2)	Coenzimă: FAD, metabolismul oxidativ, de ex. reducerea glutationului	Ragade, dermatoză, cheiloză	Deficit numai în caz de alimentație deficitară
Niacin	Coenzimă: NAD, reacții de oxido-reducere	Pelagră	Deficit în prezența de leziuni hepatice
Piridoxină (B_6)	Coenzimă: piridoxat-5-fosfat în: Metabolismul energetic Metabolismul grăsimilor Sinteza hemoglobinei	Dermatoză, stomatită, neuropatie, anemie	Îngreuiază liberarea din alimentație; tulbură fosforilarea
Acid folic (Bc)	Rol în sinteza ADN	Anemie macrocitară	Alimentație deficitară
Cobalamine (B_{12})	Metabolismul ADN	Mieloză funiculară Anemie megaloblastică	Nu produce carență

Encefalopatia Wernicke a fost pusă în legătură cu deficitul de tiamină; administrarea acesteia ameliorează mai repede simptomele bolii și crește activitatea transketolazei. Pelagra, ca sindrom de carență triptofan-niacină este astăzi observată mai mult în asociație cu alcoolismul. Peste 50% din alcoolici prezintă o scădere a piridoxal-5-fosfatului în sînge și tulburări în degradarea triptofanului care sînt un indicator al deficitului de vitamină B_6. Un deficit de acid folic a fost de asemenea constatat la 20—50% din alcoolici.

Inducția enzimelor microzomale de către etanol se răsfrînge asupra proceselor de conversie a medicamentelor și compușilor toxici exogeni. Interacțiunea etanol-medicament se manifestă printr-o creștere a toleranței medicamentoase la persoanele consumatoare de etanol (creșterea ratei de metabolizare a medicamentelor ca urmare a stimulării etanolice a sistemelor enzimatice cu funcție mixtă) sau prin apariția intoleranței medicamentoase la cei care nu consumă obișnuit etanol, dar primesc concomitent cu medicamentul respectiv și etanol (blocarea enzimelor implicate în metabolizarea barbituricelor, anticoagulantelor, hipoglicemiantelor) (10).

Date recente arată că riscul leziunilor cronice produse de alcool crește proporțional cu cantitatea și durata consumului de etanol. Există însă deosebiri mari între afectarea diverselor organe la același subiect cît și deosebiri de afectare de la subiect la subiect. S-a arătat că riscul de ciroză hepatică se triplează în medie la bărbați la un consum de 21—40 g alcool pe zi și crește de 600 ori cînd consumul ajunge la 140 g/zi. Totuși și la aceste mari cantități consumate nu toți subiecții dezvoltă o ciroză, la unii din aceștia existînd o rezistență greu de explicat. La femei, chiar un consum de 20 g pe zi poate duce la ciroză hepatică. Este posibil ca în explicarea acestor diferențe să participe factori genetici care de altfel explică în parte și diferența importantă ce există în rata de eliminare a etanolului la diferiți subiecți. Durata de persistență a etanolului în organism este și ea de importanță decisivă pentru acțiunea sa toxică.

Aparatul digestiv este primul sistem de organe care vine în contact cu alcoolul etilic, iar amploarea efectelor acestuia depinde de concentrația, modul de ingerare și durata ingestiei etanolului, cît și de factori care țin de compoziția proprie a băuturilor alcoolice — produși organici secundari — sau de condițiile locoale existente la nivelul diferitelor segmente afectate.

La nivelul *esofagului*, alcoolismul acut produce o hipotonie sfincteriană care, prin facilitarea refluxului gastroesofagian și eventuala pătrundere a resturilor alimentare în bronhii în timpul vărsăturilor, se poate complica cu o pneumonie prin bronhoaspirație. Alcoolismul cronic, prin acțiunea deletorie locală directă a etanolului, determină ulcerații cu caracter de esofagită corozivă sau ulcer esofagian, incriminate în patogenia sindroamelor Mallory-Weiss și Boerhaave sau a hematoamelor intramurale, împreună cu acțiunea favorizantă a efortului de vomă și de tuse. Tulburări de motilitate esofagiană, urmate de stază prelungită și apariția sindromului Barett, sînt adesea consecința polineuropatiei alcoolice (29).

Afectarea *stomacului* de către consumul abuziv de etanol este corelată cu stimularea secreției gastrice acide și alterarea barierei de protecție a mucoasei gastrice. Etanolul, la concentrațiile ridicate din alcoolismul acut, induce leziuni hemoragice, edem și chiar necroze epitelialoglandulare în cadrul unei gastrite erozive acute.

Gastrita cronică atrofică, localizată la nivelul corpului gastric și antrului, specifică alcoolismului cronic, recunoaște în patogenia sa stimularea inițială a secreției gastrice acide prin mecanism gastrinic și histaminic, cu participarea AMP ciclic, amplificarea retrodifuziei H^+, precum și exsudația de albumină prin mucoasă. Scăderea motilității gastrice și creșterea tonusului piloric determină o stagnare prelungită a etanolului în stomac, favorizînd acțiunea distructivă directă asupra mucoasei gastrice. Perturbarea regenerării epiteliului gastric, cu creșterea ratei celulelor descuamate, asociată cu disrupția membranelor celulare apicale și necroze celulare focale, predispun la atrofie și eroziuni ale mucoasei, iar în alcoolismul acut pe fond cronic, chiar la hemoragii digestive superioare. Vehicularea de către băuturile alcoolice a diverși aditivi sau ingerarea simultană a unor medicamente dovedite ca avînd ele însele o acțiune nocivă asupra structurii și funcțiilor gastrice, accentuează sau grăbesc dezvoltarea leziunilor gastrice induse de alcoolism.

Tulburările generate de alcoolism la nivelul *intestinului subțire* și *colonului* sînt urmarea alterării integrității celulare, a morfologiei și metabolismului intestinal, corelate cu perturbarea proceselor de transport intestinal, la care se pot asocia, ca un codeterminant, deficitele nutriționale. Efectele acestor fenomene se traduc prin apariția diareei, scăderea absorbției unor produși esențiali (glucide, aminoacizi, apă, electroliți, vitamine) și creșterea secreției intestinale (14; 29).

Alterarea integrității membranei celulare se reflectă în creșterea fluidității membranei care, împreună cu inhibarea activității (Na^+—K^+)—ATP-azei, duce la scăderea transportului enteral (30). Leziunile ultrastructurale se însoțesc de tulburarea regenerării și maturizării enzimatice a enterocitelor, cu scăderea activității dizaharidazice și a altor enzime implicate în absorbția glucidelor.

Reducerea transportului prin mucoasa intestinală diminuă absorbția aminoacizilor, apei și electroliților, în alcoolismul cronic asistîndu-se chiar la o creștere a secreției intestinale hidroelectrolitice mediată, se pare, de stimularea etanolică a adenilciclazei, cu creșterea concentrației de AMP ciclic (fig. XII.3). Deficitele vitaminice din alcoolism se datoresc pe lîngă un aport nutrițional insuficient și unei diminuări a absorbției lor intestinale. Blocarea transportului și/sau captării de către enterocit stă la baza deficitului de tiamină, acid folic, vitamină B_{12}, cel al vitaminelor liposolubile implicînd și o creștere a eliminărilor de grăsimi prin scaun, secundară pancreatopatiei alcoolice. În scăderea absorbției intestinale a calciului intervine aportul alimentar insuficient de vitamină D și depre-

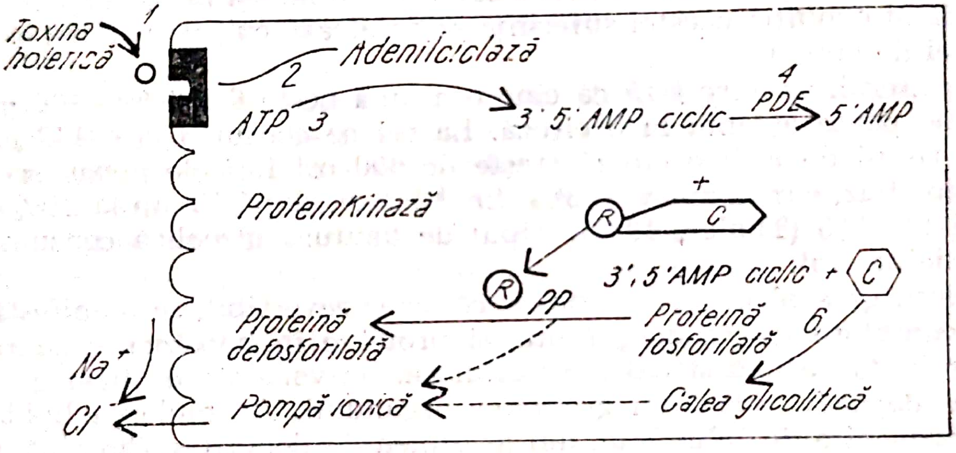


Fig. XII.3 — Modelul secreției intestinale a endotoxinei holerice și locurile teoretice ale acțiunii alcoolului. PDE și PP reprezintă fosfodiesteraza și fosfoproteinfosfataza. R și C sînt reglatori și subunități catalitice, respectiv, ale proteinkinazei. Nr. 1 la 6 indică locurile posibile ale interacțiunii etanolului cu sistemul AMP ciclic:

1=Alterarea fluidității membranei; 2=Alterarea contactului receptor-adenilciclază; 3=Creșterea concentrației ATP; 4=Afectarea fosfodiesterazei; 5=Afectarea interacțiunii AMPc-proteinkinază; 6=Alterarea căii glicolitice (după Wilson F. A., Hoyumpa A. M.).

sia activității Ca^{++} și Mg^{++}—ATP-azei din marginea în perie, precum și a proteinei legate de calciu.

Efectele alcoolismului acut asupra *pancreasului* sînt consecința acțiunii directe a etanolului. Acesta, prin alterarea sistemelor enzimatice de transport activ (respectiv a transportului ionic transmembranar), deprimarea reacțiilor de producere a ATP, precum și deteriorarea pinocitozei și exocitozei celulare, determină creșterea secreției pancreatice. Secreția, săracă în enzime, este declanșată de acțiunea secretinei și pancreoziminei (9).

În alcoolismul cronic, mecanismul neuroumoral de creștere a tonusului colinergic intrapancreatic constituie elementul major al injuriei alcoolice pancreatice; corelat cu creșterea eliberării de gastrină, el induce și o secreție pancreatică bogată în proteine. Precipitarea acestora și a sărurilor de calciu, cu formarea de concrețiuni calcare, se află la originea leziunilor de pancreatită cronică calcifiantă. Creșterea presiunii intracanaliculare pancreatice, prin hipertonie oddiană postalcoolică și posibila refulare a bilei în canalele pancreatice în timpul vărsăturilor, cu activarea enzimelor, pot contribui prin efectul mecanic de rupere al acinilor și cel citolitic la producerea pancreatitei alcoolice.

În *boala hepatică alcoolică* se întîlnesc trei tipuri de modificări majore: ficatul gras, hepatita alcoolică și ciroza hepatică alcoolică, la care se mai pot asocia alterările infrastructurale inițiale și tardiv hepatomul (1). Apariția și evoluția acestei suferințe se corelează cu intensitatea și durata ingestiei de etanol.

În general, se apreciază că cine consumă peste 6 ani 80—100 g alcool zilnic se poate aștepta la o ciroză. La cei ce consumă cca 140 g alcool zilnic, riscul de a face ciroză crește de 600 ori față de nebăutori. După 8 ani de abuz, ciroza apare la 8% din băutori, după 13 ani la 21% și după 22 ani la 51% (Thaler, 1980). Tipul de băutură alcoolică consumată nu joacă nici un rol.

Ficatul gras alcoolic, leziune cu caracter reversibil, se manifestă printr-o acumulare mixtă de grăsime și proteine în hepatocite, cu retenție concomitentă de apă și balonare celulară. Se vorbește de ficat gras, cînd lipidele depășesc 40% din greutatea organului. Acumularea lipidelor în ficat, provenite din alimente, din grăsimea de depozit și din sinteza lipidică hepatică, este secundară alterării mitocondriilor de către metaboliții etanolului, în principal de acetaldehidă și acumularea compușilor redox. Excesul lipidic rezultă prin scăderea oxidării mitocondriale a lipidelor (AG), inhibarea ciclului acidului citric și eliberarea lipoproteinelor din ficat, prin creșterea lipogenezei hepatice și amplificarea mobilizării lipidelor din periferie, precum și prin intensificarea captării lipidelor circulante. Este presupusă și o scădere a activității ADH. Acumularea de proteine în microzomi și citozol, în special a albuminei și transferinei, este consecința alterării microtubilor care, prin inducerea unei diminuări a secreției proteinelor, favorizează acumularea acestora. Efectul antitubulinic al etanolului este răspunzător și de formarea hialinului alcoolic (material intracelular cu implicații imunologice). În hepatocite, apar picături de grăsime, care cresc, deplasează nucleul spre periferie, conflueăză și, final, celulele se transformă în așa-numite chiste grase. În celule apar vacuole acidofile și hidropice hialine traducînd leziunea gravă celulară ce poate merge pînă la necroză. Inițial, în jurul unor necroze izolate și a chistelor grase apar limfocite și plasmocite, apoi necroza progresează și mezenchimul se fibrozează. În acest fel se trece din stadiul I (steatoză) în stadiul II, de hepatită pe ficat gras. Din acest stadiu, procesul poate evolua pe cont propriu, chiar dacă se oprește consumul de alcool.

Hepatita alcoolică se caracterizează prin prezența de necroze celulare extensive, apariția hialinului Mallory și a reacțiilor inflamatorii cu infiltrat leucocitar polinuclear. Adesea, se decelează în acest stadiu o scleroză în jurul venei centrale; constatarea acesteia încă din stadiul de ficat gras, deci în absența inflamației și necrozei, poate semnala evoluția potențială spre ciroza hepatică alcoolică. Apar alăturate zone de necroză cu remanieri reactive și reparatorii și dispariții de parenchim.

Fibroza și ciroza hepatică alcoolică, stadiul III al ficatului gras alcoolic are o patogenie complexă, care presupune atît existența unei hipoxii la periferia acinului hepatic, secundară creșterii cerinței de O_2 de către metabolismul etanolului, cît și o stimulare directă a sintezei colagenului hepatic prin intermediul hiperlactacidemiei induse de etanol. Decelarea unei alterări a imunității mediate celular, care implică hialinul alcoolic și creșterea limfotoxicității pare să contribuie la intensificarea și perpetuarea fibrogenezei.

Rolul malnutriției ca factor major în apariția injuriei hepatice alcoolice este mai puțin acreditat în prezent, cînd rolul nociv al etanolului prin acțiune hepatotoxică directă sau prin intermediul metaboliților săi a fost dovedit (17).

Hepatomul primar nu este o leziune specifică alcoolismului, dar posibilitatea apariției sale la 5—15% din cirozele alcoolice pune în discuție rolul carcinogenetic potențial al etanolului (1).

Efectele consumului abuziv de etanol asupra *aparatului cardiovascular* se manifestă obișnuit prin dezvoltarea unei cardiomiopatii neobstructive și, într-o manieră încă insuficient dovedită, a hipertensiunii arteriale. Afectarea miocardică în alcoolism se manifestă sub forma a trei entități clinico-patologice: cardiomiopatia alcoolică propriu-zisă, cardiomiopatia băutorilor de bere cu conținut ridicat de cobalt și cardiomiopatia de tip beri-beri alcoolic.

Cardiomiopatia alcoolică apare ca rezultat al alterării mecanismului de producere și utilizare a energiei de către etanol și acetaldehidă, datorită scăderii sintezei proteinelor miocardice și a diminuării ATP-azei miofibrilare, perturbării metabolismului lipidic miocardic, a transportului și legării Ca^{++} în condițiile unui deficit cronic de magneziu, la care se adaugă creșterea nivelului de catecolamine miocardice. Mitocondriile se tumefiază, reticulul endoplasmic prezintă dilatații chistice și se acumulează lipide (TG); fibrele musculare miocardice sînt hipertrofiate sau atrofiate, cu vacuolizări și zone în care dispar striațiile miofibrilare (31); sînt prezente de asemenea zone de fibroză interstițială. Rabdomioliza miocardică postalcoolică, prin hiperkaliemia secundară, poate participa la apariția tulburărilor de ritm din alcoolismul acut (28). Hipertensiunea arterială potențează efectele deletorii ale consumului cronic de etanol asupra miocardului. Macroscopic, cardiomiopatia alcoolică se traduce prin hipertrofie și dilatație a cavităților cardiace, însoțite de o tromboză parietală.

Cardiomiopatia prin consum de bere cu conținut crescut de cobalt este consecința unei acțiuni toxice directe a cobaltului, cu inhibarea enzimelor respiratorii, reducerea utilizării miocardice a fosfaților macroergici și scăderea contractilității miocardice.

Cardiomiopatia de tip beri-beri alcoolic apare la alcoolici cu denutriție severă, în general consumatori de bere, prin deficit nutrițional de tiamină. Se asistă la o disproporție între aportul crescut de glucide și deficitul tiaminic, cu blocarea metabolismului glucidic anterior ciclului Krebs și scăderea subsecventă a producției mitocondriale de ATP. În final, se realizează un defect de utilizare a energiei cu imposibilitatea de a face față necesităților crescute ale miocardului. Insuficiența cardiacă consecutivă se caracterizează hemodinamic printr-un debit cardiac crescut.

Deși etanolul nu este considerat un factor etiologic al *hipertensiunii arteriale*, observațiile ultimilor ani constată o asociere între ingestia abuzivă de alcool și creșterea valorilor tensionale, cu precădere la băutorii inveterați (25). Creșterea activității simpatice și excesul de corticosteroizi indus de o stimulare inițială a hipofizei de către etanol și prin intermediul ACTH a corticosuprarenalei sau de o scădere a metabolizării hepatice a corticosteroizilor, sînt în mod obișnuit implicate în geneza acestei hipertensiuni. Alte mecanisme, ca activarea sistemului renină-angiotensină, creșterea apei totale din corp și a volumului sanguin și eventualul exces de Na^+ vehiculat de sarea conținută în unele băuturi alcoolice sau starea hiperadrenergică (cu deosebire în sindromul de sevraj alcoolic) au fost de asemenea discutate.

Efectele abuzului de etanol asupra *aparatului respirator* au o patogenie complexă, incomplet elucidată și sînt rezultatul alterării mecanismelor normale de apărare ale căilor aeriene, a funcției de ventilație, precum și a funcțiilor neventilatorii pulmonare (3; 11).

Afectarea mecanismelor normale de apărare ale căilor aeriene în alcoolism este consecința diminuării funcției mucociliare și are drept urmare reducerea transportului particulelor incluse în masa de mucus, la care se asociază micșorarea capacității de epurare a bacteriilor, secundar diminuării vitezei de migrare a macrofagelor alveolare. Concomitent, capacitatea bactericidă a macrofagelor este deprimată datorită interferării metabolismului etanolic cu reacția de degradare catalazodependentă a peroxidului, reacție implicată în procesul de fagocitoză și prin care se previne autodistrucția celulară a macrofagelor în timpul fagocitozei. Nu lipsită de semnificație este modificarea tensiunii superficiale a surfactantului pulmonar, ca urmare a scăderii de către etanol a procesului de încorporare a unor precursori ai fosfolipidelor incluse în sinteza surfactantului.

Relativ frecventă este prezența la alcoolici a bolii obstructive cu alterarea ventilației, precum și a tulburărilor de difuziune, care implică o reacție de hipersensibilizare față de compușii aditivi din băuturile alcoolice sau chiar la alcoolul pur, și respectiv, o inhibare competitivă a citocromului P 450 (transportor specific pentru CO_2 și O_2) de către etanol, cu scăderea difuziunii gazelor respiratorii. Apariția hipertensiunii portale în cadrul bolii hepatice alcoolice poate avea răsunet asupra funcțiilor neventilatorii pulmonare, dezvoltarea circulației venoase colaterale porto-cave permițînd blocarea fluxului normal al sîngelui de la intestin, prin ficat, la plămîn, cu perturbarea mecanismului de activare-inactivare al compuşilor vasoactivi circulanţi şi instalarea unei hipertensiuni arteriale pulmonare cronice.

Impactul consumului excesiv de etanol asupra *sistemului nervos* se manifestă printr-o multitudine de aspecte clinice, care exprimă afectarea sistemului nervos central, periferic şi vegetativ.

Rezultatele cercetărilor de pînă acum, unele aparent contradictorii, scot în evidenţă diminuarea conductibilităţii nervoase, care presupune ca element major deformarea fizică de către moleculele de etanol a membranei neuronale (fluidizare). Fenomenul se corelează în alcoolismul cronic cu creşterea activităţii Na^+—K^+—ATP-azei, inhibarea transportului activ al ionilor de Na^+ şi K^+, precum şi cu creşterea captării norepinefrinei şi respectiv a calciului de către membranele sinaptosomale (15). Creşterea *turnover*-ului norepinefrinei contribuie la apariţia fenomenului de toleranţă fiziologică şi dependenţă fizică faţă de alcool, pentru ca în sindromul de sevraj să se asiste la o stare hiperadrenergică, cu eliminare crescută de catecolamine şi metaboliţi ai acestora prin urină.

Un rol esenţial în dezvoltarea preferinţei pentru etanol şi respectiv al dependenţei fizice revine reacţiilor de condensare. Produs al procesului de dezaminare al norepinefrinei şi serotoninei, aldehida amino-derivată (de ex. 3,4-dihidroxifenilacetaldehida) se va uni cu amina suşe, ca urmare a inhibării metabolismului oxidativ de către acetaldehidă, metabolit activ al etanolului. Din aceste reacţii de condensare rezultă astfel izochinoline şi β-carboline, tetrahidroizochinolinele fiind alcaloizi incluşi în grupa opiaceelor. În acest mod, apare posibilă o legătură între metabolismul aminelor biogene, receptorii opiacei, endorfine şi dezvoltarea dependenţei fizice faţă de alcoolul etilic, incapacitatea alcoolicului de a sintetiza endorfinele în lipsa etanolului putînd fi urmată de apariţia sindromului de sevraj (13).

Substratul efectelor centrale şi periferice ale alcoolismului din cadrul encefalopatiei Gayet-Wernicke, bolii Marchiafava-Bignami, sindromului Korsakov şi, respectiv, polinevritei alcoolice, îl constituie deficitul tiaminic (prin aport alimentar insuficient, scăderea absorbţiei intestinale, creşterea necesităţilor sau incapacitatea de utilizare normală), care diminuă procesele de respiraţie celulară (12; 14). Hipoxia cerebrală şi perturbarea funcţionalităţii barierei hematoencefalice se însoţesc de apariţia de hemoragii perivasculare şi de leziuni degenerative, care merg pînă la dilatarea ventriculilor cerebrali şi atrofie corticală; leziunile sistemului limbic au o importanţă majoră în tulburările de memorie, specifice patologiei cerebrale a alcoolicilor. În polinevrita alcoolică, fibrele nervoase, preferenţial cele cu conducere rapidă, suferă o degenerescenţă axonală cu perturbarea conducerii potenţialului de acţiune.

Caracterul instabil al reactivităţii sistemului nervos vegetativ, fenomen specific alcoolicilor, contribuie la explicarea incapacităţii acestora de a răspunde în mod fiziologic la situaţiile de *stress* şi poate fi legat de metabolismul norepinefrinei şi serotoninei (15).

Afectarea sistemului nervos de către etanol se însoţeşte adesea şi de o atingere musculară, care în alcoolismul acut îmbracă aspectul de rabdomioliză acută (28). Excesul de acetaldehidă blochează fosforilarea oxidativă, apare hipokaliemia şi hipofosfaturia, iar răsunetul morfologic se concretizează într-o alterare miopatică nespecifică, în care se poate ajunge pînă la necroze fibromusculare mutifocale sau întinse, cu proces inflamator de intensitate variabilă.

Alcoolismul se însoțește și de disfuncții ale *glandelor endocrine*, hipofiza, gonadele și suprarenalele fiind cele mai afectate. Blocarea neurosecreției hipofizare de hormon antidiuretic explică efectul diuretic înregistrat în timpul creșterii alcoolemiei. Stimularea de către etanol a eliberării de ACTH este legată de apariția sindroamelor cushingoide, în patogenia cărora se implică și creșterea cortisolemiei, consecință a scăderii metabolismului său hepatic sau a reducerii capacității de transport a globulinei transportoare a cortisolului. Scăderea captării celulare a catecolaminelor, cu creșterea eliminărilor de către medulosuprarenală și sistemul nervos central, contribuie la explicarea sindromului hiperadrenergic din alcoolism (15).

Hipogonadismul alcoolicului manifestat anatomic printr-o atrofie testiculară și clinic prin sindromul de feminizare (sindromul Silvestrini-Corda) se însoțește de reducerea concentrației plasmatice a testosteronului, secundară atît diminuării secreției, cît și creșterii catabolismului său hepatic, ultimul impus de creșterea activității etanol induse a testosteronreductazei hepatice (27). Concomitent, are loc și o creștere a concentrației plasmatice a estrogenilor, urmare a disfuncției hepatice alcoolice, cu scăderea epurării hepatice a estrogenilor și creșterea activității de aromatizare hepatică, precum și a amplificării conversiei extraglandulare a androgenilor mici în estrogeni de către etanol. De asemenea, par a fi implicate și acțiunea adițională a estrogenilor alimentari, ca și posibila creștere a sensibilității receptorilor estrogenici tisulari față de estrogeni. La femei, sînt frecvente tulburările de ciclu ce merg pînă la amenoree.

Consumul abuziv de etanol nu afectează în mod deosebit *aparatul urinar*, dar poate întreține procesul litogen din litiaza urică, ca urmare a scăderii *clearance*-ului renal al uraților de către hiperlactacidemia postetanolică; rabdomiozele alcoolice acute se însoțesc în 30—40% din cazuri de insuficiență renală acută (28). Consumul de alcool crește eliminarea renală a magneziului, care scade în sînge. De altfel un deficit al magneziului la alcoolici a fost pus direct în evidență prin biopsie musculară (Aschoff, 1983).

Modificările *hematologice* observate în alcoolism sînt rezultatul acțiunii directe a etanolului, care adesea se asociază cu eventualele deficite nutriționale (vitamine, aminoacizi) sau alterări metabolice proprii alcoolismului. Acțiunea toxică directă a etanolului intervine în apariția de vacuole în citoplasma unor proeritroblaști sau promielocite, ca și în diminuarea rezervei medulare de granulocite, ceea ce se corelează cu scăderea migrării leucocitare și reducerea activității bactericide a serului (20). Deficitul de acid folic și eventual de vitamină B_{12} determină macrocitoză și uneori anemii megaloblastice, iar alterarea metabolismului vitaminei B_6 este implicată în producerea anemiilor sideroblastice, ce pot apare la acești bolnavi.

Sindromul Zieve care apare uneori în alcoolismul cronic are o patogenie incomplet elucidată. Hemoliza care se produce presupune acțiunea hemolitică a unui factor plasmatic, încă necunoscut, corelată sau nu cu un metabolism lipidic alterat (rolul determinant revenind excesului de lizolecitină și colesterol) sau cu scăderea ATP eritrocitar (determinată de hipofosfatemia și hipomagneziemia din alcoolism) și inducerea unei rigidizări a membranei eritrocitare (14).

Trombocitopenia și disfuncția plachetară întîlnite la alcoolici se datorează pe lîngă efectul direct al etanolului de supresie medulară a producției de plachete, unei alterări induse de etanol a metabolismului serotoninei și a sintezei 3′, 5′-AMP ciclic plachetar și adițional, unei inhibări a malonildialdehidei plachetare, enzimă prezentă în sinteza prostaglandinelor E_2 și F_2 a (26). Implicarea și a unui mecanism imunologic nu se exclude, etanolul fiind susceptibil de a induce formarea de anticorpi antiplachetari.

Tabloul clinic. Alcoolismul în sine nu are un tablou clinic propriu, aspectele clinice care se întîlnesc la un alcoolic cronic fiind de fapt expresia complicațiilor induse la nivelul diferitelor organe sau sisteme secundare ingestiei exagerate de etanol.

Complicațiile digestive, constatare obișnuită la un alcoolic, sînt dominate de suferința gastrică și afectarea hepatică. Gastrita alcoolică se prezintă ca o gastrită cronică cu anorexie, greață, pituită matinală și epigastralgii sau evoluează într-o formă acută, cu greață, intoleranță alimentară, vărsături și dureri epigastrice, eventual diaree, după o ingestie abuzivă de băuturi alcoolice. Semnele de suferință din partea esofagului se întîlnesc mai ales în alcoolismul acut, sub forma esofagitei acute sau mai rar, a unui sindrom Mallory-Weiss, a unei hernii hiatale sau endobrahiesofag.

Manifestările intestinale sînt reprezentate de duodenită, tulburări motorii diskinetice, tendință la diaree, tulburări datorită scăderii activității enzimelor mucoasei (lactază).

Injuria hepatică alcoolică se dezvoltă adesea asimptomatic clinic și numai un examen clinic fortuit relevă, la un consumator de băuturi alcoolice, o hepatomegalie, cu marginea rotunjită și suprafață netedă, de consistență moale sau ușor crescută, nedureroasă sau ușor sensibilă la palpare, specifică ficatului gras alcoolic. Sindromul dispeptic febril, hepatalgiile, icterul și eventual ascita conturează tabloul hepatitei alcoolice acute. Ciroza hepatică alcoolică, obișnuit de tip micronodular, evoluează lent, cu apariția treptată a icterului și ascitei sau se instalează brutal, prin complicațiile sale majore: hemoragia digestivă superioară sau encefalopatia hepatică.

Afectarea pancreasului în alcoolism ocupă un loc important, prin frecvența și deseori gravitatea tabloului clinic, printre complicațiile medicale ale acestuia, etanolul fiind făcut răspunzător de pînă la 85% din pancreatite (9). Pancreatita alcoolică, boală preponderent cronică, favorizată de o dietă hipercalorică cu exces lipidoproteic, survine obișnuit după un consum zilnic de 50—80 g etanol, timp de minimum 8—10 ani. Simptomatologia clinică evoluează în puseuri dureroase recidivante, dar nu sînt rare și formele fulminante sau chiar nedureroase. Uneori a fost observată și o tumefacție a parotidelor care are ca substrat histologic o parotidită cronică. Se constată o relație directă între neoplasmele digestive și consumul excesiv de etanol. Alcoolismul a fost corelat cu apariția acestora la nivelul planșeului bucal, joncțiunii faringolaringiene, esofagului și respectiv, cu hematomul primar (2). Riscul dezvoltării unui carcinom al gurii și faringelui este mult amplificat de fumat, factor care contribuie la coborîrea limitei de vîrstă a celor afectați; în apariția cancerului colic și rectal consumul excesiv de bere este un factor favorizant important.

Cardiomiopatia alcoolică propriu-zisă se prezintă ca o insuficiență cardiacă aparent primitivă, la persoane tinere mari consumatoare de alcool și se poate însoți de manifestări neurologice de intensitate variabilă, dar cu o afectare hepatică minimă sau absentă. O creștere semnificativă a incidenței cardiomegaliei se observă în condițiile unui consum de peste 125 ml etanol pe zi (13). Carența tiaminică induce o cardiomiopatie, tradusă hemodinamic printr-un debit cardiac și o rezistență periferică crescute, care beneficiază de un tratament cu doze mari de vitamină B_1. Constant, în această formă de cardiomiopatie piruvicemia și hiperpiruvicemia provocată sînt crescute. Hipertensiunea arterială, în cadrul stării hiperkinetice circulatorii, grăbește dezvoltarea cardiomegaliei. Uneori se pot constitui și miopatii cu atrofii musculare și tulburări de tonus.

Complicațiile pulmonare ale alcoolismului se caracterizează prin tendința crescută la infecții respiratorii deosebit de grave, adesea cu germeni neobișnuiți, în care fumatul, bronhoaspirația și scăderea rezistenței generale a organismului au un rol favorizant. Pneumoniile, bronhopneumoniile și boala obstructivă bronhopulmonară, ca și tuberculoza pulmonară, au o incidență crescută la alcoolici.

Tulburările endocrine sînt dominate de disfuncția gonadică, mai pregnantă la bărbatul alcoolic și accentuată de instalarea cirozei hepatice. Și celelalte glande endocrine pot să sufere influența nefastă a abuzului de etanol, cu realizarea unui tablou clinic de hiper- sau hipofuncție glandulară.

Complicațiile neuropsihice cuprind polinevrita alcoolică și tulburări psihice variate, care merg de la simpla intoxicație alcoolică acută obișnuită, pînă la psihoze acute, cu forme delirante, encefalopatii și demența alcoolică, inclusiv crize comițiale sau accidente vasculare cerebrale și comă.

Polinevrita alcoolică afectează obișnuit membrele inferioare simetric și se însoțesc de tulburări senzitivomotorii: hiperestezie cutanată și deficit motor cu evoluție spre paralizie flască. Nu sînt rare cazurile de nevrită optică care apare precoce cu scăderea acuității vizuale și scotom central pentru culori și paralizii ale nervilor oculomotori sau miopatiile postalcoolice, ultimele putînd realiza un tablou de rabdomioliză acută (6; 28).

Encefalopatia Gayet-Wernicke caracterizată prin modificări de tip spongios ale structurii nervoase, cu atrofii ale corpilor mamilari apare la alcoolicii denutriți și evoluează cu apatie, bradipsihie, tulburări ale somnului și atenției, stare confuzională, diplopie, polinevrită și tulburări vegetative (hipotensiune, tahicardie, hiper- sau hipotermie).

Sindromul Korsakov este marcat de tulburări mnezice (scăderea memoriei recente și incapacitatea reținerii datelor noi și a asocierii cronologice a evenimentelor anterioare) și confabulație, la care se asociază o polinevrită degenerativă flască și nevrită optică retrobulbară. Adesea sindromul se dezvoltă pe fondul unei encefalopatii Gayet-Wernicke.

În cadrul psihozelor acute un loc aparte ocupă delirul alcoolic acut *(delirium tremens)*, care survine de obicei odată cu sistarea ingestiei prelungite și abuzive de alcool sau cu ocazia unei stări de suprasolicitare (accidente, infecții acute, intervenții chirurgicale etc.). În perioada prodromală, bolnavul este inapetent, anxios, irascibil, somnul este insuficient și cu vise terifiante. În faza acută, frapează agitația intensă, dezordonată, și tremorul generalizat, care se însoțesc de anxietate, halucinații vizuale cu elemente zoopsice, dezorientare în timp și spațiu, hipertermie.

Demența alcoolică, ce apare în condițiile unui alcoolism cronic cu evoluție îndelungată, este caracterizată de degradarea globală și progresivă a funcțiilor psihice, în cadrul ei detașîndu-se pseudoparalizia generală alcoolică și sindromul Marchiafava-Bignami (demineralizare a corpului calos cu encefalopatie severă, hipotonie generalizată a membrelor, trismus, demență, paralizii oculare și evoluție rapid letală, în absența unui tratament intens cu tiamină).

Apariția unei ataxii cerebeloase corespunde morfopatologic unei atrofii a cerebelului.

Accidentele hipoglicemice apar mai ales în condițiile asocierii alcoolismului cu o stare de denutriție și, obișnuit după un consum excesiv de alcool, la sfîrșitul unui interval de 12—24 ore de post. Semnele intoxicației alcoolice preced coma hipoglicemică, ce survine la 3—12 ore de la ingerarea alcoolului. În cadrul tulburărilor nutrițional-metabolice din alcoolism este posibilă și inducerea sau agravarea pelagrei.

Complicațiile hematologice, semnalate cu deosebire în alcoolismul acut, sînt tranzitorii și se remit spontan, obișnuit în decursul a cîteva zile de la oprirea intoxicației. Ele constau în modificări morfologice, ale numărului și funcțiilor elementelor figurate ale sîngelui. În cadrul acestora se detașează sindromul Zieve, manifestat clinic prin anemie hemolitică cu icter și hiperlipoproteinemii, steatoză hepatică, dureri abdominale colicative, vărsături la un alcoolic.

Influența nefastă a abuzului de etanol asupra dezvoltării fetale duce la apariția sindromului de alcoolism fetal, embriopatia alcoolică, în care nou-născuții prezintă microcefalie, malformații craniofaciale, anomalii cardiace viscerale, articulare, genitale, tulburări de creștere și deficit variabil ulterior al performanțelor intelectuale; mortalitatea perinatală este mult crescută (13).

Un alt aspect ce trebuie menționat privește tulburările uneori letale, datorite efectului combinației etanolului cu unele medicamente, în special cu somniferele ce conțin barbiturice sau brom.

Diagnosticul alcoolismului, relativ ușor în beția acută, poate întîmpina unele dificultăți, în forma cronică, iar complicațiile medicale și metabolice ale sale sînt totdeauna legate de un istoric cu consum îndelungat de etanol și, în cele mai multe situații, însoțite de manifestările neuropsihice proprii alcoolismului. Detectarea precoce și urmărirea evoluției unui alcoolic este facilitată de unele investigații de laborator (tabelul XII.3) iar diagnosticul enzimatic al alcoolismului și complicațiilor sale permite în prezent evaluarea mai bună a morbidității, gradului de afectare organică și, respectiv, a prognosticului injuriei alcoolice.

Prognosticul în stadiile inițiale poate să fie benign, cînd sistarea ingestiei de etanol permite remisia simptomatologiei, dar continuarea consumului de băuturi alcoolice și apariția complicațiilor, la care se adaugă o structură alterată a personalității, cu un mediu social inadecvat și eventual dezvoltarea unei dependențe și față de alte medicamente, implică un risc crescut care, în cele mai multe cazuri, duce la deces la o vîrstă productivă.

Tabelul XII.3

Principalele modificări enzimatice, imunologice şi hematologice din alcoolism
(modificat şi completat după Rosalki S. B.)

Alcoolicul „sănătos"	↑ raportul ac. α-amino-n-butiric/leucină; ↑ γ-GT; ↑ DALD din hematii
Complicaţii:	
Hepatice	↑ γ-GT; ↑ GLDH; ↑ As; ↑ AlT; ↑ FA (α_1 FA); ↑ IgA; ↑ T; ↑ raportul IgA/T
Pancreatice	↑ izoenzima P_3 amilazică şi amilazemia
Cardiace	↑ izoenzima MB a CPK ↑ izoenzima LDH_1
Hematologice	↑ izoenzima LDH_1 în anemia macrocitară; ↑ VEM
Neurologice	↑ efectul transketolazic al TPP eritrocitare
Musculare	↑ izoenzima MM a CPK
Osoase	↑ izoenzima FA osoasă
Nutriţionale (deficit vitaminic)	
tiaminic	↑ efectul transketolazic al TPP eritrocitare
riboflavinic	↑ glutationreductaza
piridoxinic	↑ AsT

Legendă: γ-GT: γ-glutamiltranspeptidaza; DALD: δ-aminolevulinic acid dehidrogenaza; GLDH: glutamatdehidrogenaza; As: aspartat seric; AIT: alanintransaminaza; FA: fosfataza alcalină; IgA: imunoglobulina A; T: transferina; CPK: creatinfosfokinaza; APP: tiaminpirofosfat; VEM: volumul eritrocitar mediu; AsT: aspartattransaminaza.

Profilaxia alcoolismului necesită măsuri complexe în care trebuie să se îmbine măsurile economice şi legislative de control al producţiei, comerciale şi consumului de băuturi alcoolice, cu cele de ridicare a nivelului de cultură şi civilizaţie, conştiinţei proprii, precum şi cu o educaţie sanitară eficace.

Tratament. Elementul esenţial în tratamentul alcoolismului îl constituie excluderea consumului de etanol, dar realizarea acestui deziderat depinde de obţinerea unei cooperări din partea bolnavului şi familiei acestuia, precum şi de posibilitatea menţinerii rezultatelor.

Tratamentul intoxicaţiei alcoolice acute impune spitalizarea bolnavului, îndepărtarea toxicului prin spălătură gastrică sau provocarea vărsăturilor, terapie de susţinere cardiorespiratorie, în funcţie de gravitatea intoxicaţiei, rehidratarea şi administrarea parenterală de vitamine din grupul B. Folosirea naloxonului (0,4—1 mg) i.v. în coma alcoolică poate fi însoţită de rezultate favorabile (22).

Tratamentul alcoolismului cronic vizează oprirea consumului de alcool şi menţinerea abstinenţei, asociată cu o corectare a deficitelor nutriţionale prin instituirea unei diete echilibrate şi suficientă caloric, bogat vitaminizată, precum şi a complicaţiilor alcoolismului.

Formarea dezgustului faţă de alcool se realizează în cadrul curelor de dezintoxicare practicate sub supraveghere medicală, în spital, numai la alcoolicii fără complicaţii miocardice şi coronariene, hipertensiune arterială, afectare hepatică sau insuficienţă renală, epilepsie, polinevrită; se exclud şi femeile în perioada de graviditate. Obţinerea prealabilă a asentimentului bolnavului de aplicare a tratamentului este o condiţie *sine qua non,* căci eludarea acesteia şi încercarea de administrarea medicaţiei fără avizul bolnavului poate avea un prognostic infaust sau să fie urmată de eşec. Obişnuit, în practică se foloseşte disfulfiramul (Antalcol), eventual carbamida de calciu citrată sau metronidazol (Flagyl) la alcoolicii cronici, caşectici. Tratamentul acceselor acute, inclusiv a sindromului de sevraj impune spitalizarea imediată, rehidratarea *per os* — sau cu soluţii perfuzabile a bolnavului, eventual alcool glucozat hepatizat, vitaminoterapie, antibioterapie şi la nevoie, tonicardiace. În aceste situaţii, se impune şi medicaţia psihotropă şi se recurge de preferinţă la clordiazepoxid (Napoton), clormetiazol, tioridazin (Melleril). În *delirium tremens* se indică Diazepam (Valium) injectabil sau Meprobamat, tetrabamat (Atrium 300). Tranchilizantele, hipnoticele nu se folosesc ca tratament de lungă durată, datorită riscului înlocuirii dependenţei alcoolice cu cea toxicomană (12; 23).

Psihoterapia constituie un factor major de susţinere a tratamentului şi urmăreşte menţinerea rezultatelor obţinute prin cura de dezintoxicare; psihoterapiei de grup îi revine un rol important, determinat de tendinţa la recădere a acestor bolnavi (24).

Complicaţiile alcoolismului sînt tratate ca atare, o remarcă impunîndu-se la tratamentul polinevritei alcoolice, care necesită doze mari de tiamină concomitent cu celelalte vitamine din grupul B, precum şi la folosirea cu rezultate favorabile a medicaţiei beta-blocante în tratamentul sindromului de sevraj alcoolic (21).

Se va ţine seama la un alcoolic de posibila interacţiune a alcoolului cu unele medicamente, efectul excitant al acestuia asupra sistemului nervos fiind accentuat de medicamentele antidepresive de tip I.M.A.O., barbituricele, tranchilizantele, analgezicele şi antihistaminicele intensificînd în schimb efectul său depresiv.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. * * * — Alcoholic liver disease: morfological manifestation. Review by an international group, Lancet, 1, 1981, 8 222, 707—711.
2. **Aron E., Baugnaux Ph., Metman E. H.** — Alcoolisme et cancer digestif, Ann. Gastroenterol-Hepatol., 1979, **15,** 2, 155.
3. **Banner A. S.** — Alcohol and the lung (edit.). Chest, 1980, **77,** 4, 460—461.
4. **Baraona E.** — Alcohol induced changes of protein metabolism, Leber, Magen u. Darm., 1978, **8,** 5, 271—277.
5. **Bell H., Nordhagen R.** — Association between HLA-BW 40 and alcoholic liver disease with cirrhosis, Brit. Med. J., 1978, 1, 822.
6. **Boran J. B.** — Répercussion de l'intoxication éthylique sur l'appareil visuel. Sem. Hôp., 1972, **48,** 10, 705—708.
7. **Doss M.** — Alcohol-induced changes of porphyrin metabolism Leber, Magen u. Darm., 1978, **8,** 5, 278—285.
8. **Forsander O. A.** — Biochimie de l'alcohol, Med. Prisma, 1974, 3.
9. **Goebell H., Singer M. V.** — Effect of alcohol on human and animal pancreas, Leber, Magen u. Darm., 1978, **8,** 5, 304—314.
10. **Hasumura Y., Takeuchi J.** — Interaction between alcohol consumption and drug metabolism in the liver, Leber, Magen u. Darm., 1978, **8,** 5, 286—290.
11. **Heinemann H. O.** — Alcohol and the lung (A brief review) Am. J. Med., 1977, **63,** 1, 81—88.
12. **Ionescu G., Neicu N.** — Alcoolismul, în: „Psihiatrie", Predescu V. (sub red.), Ed. Medicală, Bucureşti, 1976.

13. **Israel Y.** — Researching the biology of alcoholism; one way of seeing it, J. Stud. Alc., 1979, suppl. 8, 182—203.
14. **Isselbacher K. J.** — Metabolic and hepatic effects of alcohol, N. Engl. J. Med., 1977, 11, 612—616.
15. **Kissin B.** — Biological investigation in alcohol research J. Stud. Alc., 1979, suppl. 8, 146—181.
16. **Lieber C. S.** — Le foi et l'alcool, Med. Prisma, 1976, 1.
17. **Lieber C. S.** — Pathogenese alkoholbedingter Leberschäden, Leber, Magen u. Darm., 1979, 4, 157—171.
18. **Lieber C. S.** — Alcohol, protein metabolism, and liver injury, Gastroenterology, 1980, **79**, 373—390.
19. **Lifton L., Scheig R.** — Ethanol-induced hypertriglyceridemia. Prevalence and contributing factors, Am. J. Clin. Nutr., 1978, **31**, 4, 614—618.
20. **Lindenbaum J., Lieber C.S.** — Haematologic effects of alcohol in man in the absence of nutritional deficiency, N. Engl. J. Med., 1969, **281**, 733—737.
21. **Lyditin H., Lohmöller G.** — Beta blockers, H. Huber Publ. 1980.
22. **Mattila M. J., Nuotto E., Seppala T.** — Naloxone is not an effective antagonist of ethanol, **Lancet**, 1, 1981, 8 223, 775—776.
23. **Predescu V., Romilă A.** — Probleme actuale ale combaterii alcoolismului, Neurologia, 1978, **23**, 3, 161—172.
24. **Ritson E. B.** — Psychological medicine. Treatment of alcoholism, Brit. med. J., 1975, 2, 124—127.
25. **Saunders J. B., Beevers D. G., Paton A.** — Alcohol-induced hypertension, Lancet, 1, 1981, 8 248, 653—656.
26. **Stuart J. M.** — Ethanol-inhibited platelet prostaglandin synthesis in vitro, J. Stud. Alc., 1979, 40, 1, 1—6.
27. **Van Thiel D. H., Gavaler J. S., Stone F. L., Cobb C. F., Smith W. I., Braun K. M., Lester R.** — Is feminisation in alcoholic man due in part to portal hypertension rat model, Gastroenterology, 1980, **78**, 81—91.
27. a. **Wartburg J. P. V.** — Biochemische Aspekte des Alkoholismus, Ther. Woche., 1984, 3 244—3 254.
28. **Wattel F., Chopin C., Durocher A., Berzin B.** — Rabdomyolyses au cours des intoxication aiguës. Nouv. Press méd., 1978, 29, 2 553—2 560.
29. **Wienbeck M., Stefenelli M.** — Alkohol und Gastrointestinal trakt, Leber, Magen u. Darm., 1978, **8**, 5, 299—303.
30. **Wilson F. A., Hoyumpa A. M.** — Ethanol and small intestinal transport, Gastroenterology 1979, **76**, 388—403.
31. **Wynne J., Braunwald E.** — The cardiomyopathies and myocarditides. Alcoholic cardiomiopathy, în: „Heart Disease. A text book of cardiovascular medicine", Braunwald E. (sub. red.), W. B. Saunders Company, Philadelphia-Londra-Toronto, 1980, 1 443—1 446.

CAPITOLUL XIII

PRINCIPII ALE ALIMENTAȚIEI RAȚIONALE, PROFILACTICE ȘI CURATIVE

CONSIDERAȚII ASUPRA ALIMENTAȚIEI LA ROMÂNI DE-A LUNGUL ISTORIEI. PROBLEME ALE ALIMENTAȚIEI CONTEMPORANE LA POPULAȚIA DIN ȚARA NOASTRĂ

Studiul alimentației umane a intrat tîrziu în domeniul preocupărilor științifice, deși încă din cele mai vechi timpuri s-au făcut diverse legături între alimentație și patologie. Astfel Hipocrat stabilește cu 500 de ani înaintea erei noastre alimentația ca mijloc de prevenire și combatere a bolilor, combătînd ideile egiptenilor, promovate de adepții lui Pitagora, care vedeau în hrană „sursa tuturor relelor". Tot el este cel care consideră că alimentația este specifică unui popor și că o schimbare de alimentație este dăunătoare atunci cînd nu se suprapune unei tradiții admise de obiceiurile alimentare ale individului respectiv.

Actul alimentar, la om, nu poate fi deci privit numai prin prisma satisfacerii nevoilor nutritive. În spatele cuvîntului „a mînca" este omul care mănîncă. Și omul trebuie privit ca o ființă care, pe lîngă cunoștințele logice, obiective, prezintă și o conformație spirituală, legată de afectivitatea și educația sa. Fiecare om, fiecare familie, fiecare popor, fiecare epocă istorică are sau a avut tipul său alimentar. Între om și alimentația sa și a poporului său există o strînsă legătură. Obiceiuri și gusturi alimentare transmise prin tradiție sînt adesea imposibil de schimbat în cîteva generații. Hipocrat cunoștea aceasta cînd spunea „mai mult valorează o alimentație necorespunzătoare decît o schimbare a acesteia".

În fixarea, de-a lungul istoriei, a tipului de alimentație a unui popor, o mare însemnătate au avut factorii naturali: geografici, climă, geologie, geobotanică, geozoologie, care împreună alcătuiesc substratul fenomenelor sociale și economice. Dar, în afară de acești factori statici, trebuie avute în vedere și schimbările pe care evoluția, civilizația le pot aduce alimentației. Schimbările în timp ale alimentației sînt datorite deci și unor factori independenţi de cei naturali, factorii sociali, care fac ca alimentaţia să fie mai puţin dependentă de factorii geografici. Acesta este factorul dinamic care modifică în timp alimentaţia.

Pentru a înţelege tipul de alimentaţie adoptat de poporul nostru de-a lungul istoriei, va trebui să vedem în primul rînd situaţia factorilor naturali care au condiţionat modul de viaţă de pe acest teritoriu.

Se ştie că de ansamblul condiţiilor geografice depinde dezvoltarea vegetaţiei unei regiuni şi a lumii animale, ambii factori de alimentaţie, ori distribuţia vegetaţiei este în funcţie de climă şi sol.

Ţara noastră este la o răspîntie climatică, unde se întîlnesc influenţele continentale şi central-europene din răsăritul şi apusul ţării cu influenţele estompate mediteraneene din sud şi, mult mai şterse, baltice din nord. Această întretăiere dă ţării noastre un climat de tranziţie considerat de S. Mehedinţi chiar caracteristic sub denumirea de „climat getic". Dar acest climat getic există numai în regiunea de cîmpie, cea mai mare întindere a ţării (peste 75%) fiind sub influenţa climei de munte şi deal. Clima din ţara noastră este determinată în mare parte de relief.

În ceea ce priveşte solul, el este determinat de întîlnirea dintre Carpaţi cu ramificaţiile sale, cu podişul Moldovei ce continuă zona de cernoziom, şi podişul Dobrogei ce prelungeşte platforma Balcanilor.

Relieful şi clima au determinat tipul de culturi de la noi. România se găsea la limita de nord a zonei sudice în care culturile optime de cereale erau în vechime pentru mei şi grîu, iar mai tîrziu pentru porumb. La nord de teritoriul nostru, începe zona optimă pentru cultura ovăzului şi secarei. Astfel, în Polonia se cultivă de 5 ori mai multă secară şi de 2 ori mai mult ovăz decît grîu. La răsărit, pe teritoriul Uniunii Sovietice, cu cît se merge mai spre răsărit locul grîului de toamnă este preluat de grîul de primăvară, iar locul porumbului de orz. Spre nord — est se cultivă hrişcă, orz, secară.

Sudul şi vestul ţării noastre nu prezintă aspecte de cultură deosebite.

Ţinuturile României de azi au fost în trecutul mai îndepărtat zone de cultură pentru grîu, orz şi mei, ultimul predominînd. În Descriptio Moldaviae, D. Cantemir propune următoarea motivaţie: „grîul dă de 24 ori semănătura, orzul de 60 de ori iar meiul de 300 de ori".

Grîul se cultivă totuşi în România încă din cele mai vechi timpuri. Mai întîi geţii şi ulterior dacii cunoşteau această cultură. Pe Columna lui Traian se văd legionari secerînd grîul dacilor. Romanii au găsit rezerve de grîu în lagărele părăsite de daci.

Herodot vorbeşte de sciţii care însă „semănau grîul nu spre a-l mînca ci spre a-l vinde" (sec. IV î.e.n.). Columella considera pe geţi ca o „naţiune necunoscătoare de grîne . . . trăiesc din turme de oi" (sec. I î.e.n.). Ovidiu vorbeşte de femeile gete care măcinau însă grîul şi făceau pîine. Totuşi grîul a rămas pentru această parte a lumii hrana numai a claselor conducătoare. Poporul prefera meiul. Plinius spune despre daci că „aceste popoare preferă meiul tuturor altor mîncăruri". Pe timpul lui Attila, locuitorii indigeni ai Banatului oferă „mei" în loc de grîu şi „mied" în loc de vin. „Meiul pare a fi fost temelia hranei locuitorilor din ţările române pînă adînc în timpurile moderne, cînd păpuşoiul vine să înlocuiască această antică cereală" (Xenopol, „Istoria Românilor din Dacia Traiană", p. 77).

Cum se explică acest lucru în istoria alimentației poporului și această tendință din alimentația noastră care diferă fundamental de cea a popoarelor vecine?

Dar, ceea ce este mai curios, cum se explică că între alimentația locuitorilor din țările romane și popoarele italice sau cele din Elveția există unele asemănări menționate în diverse scrieri?

Astfel Chalkondylos, cronicar bizantin din sec. XIV, vorbind de populația din nordul Dunării, numită vlahi, spune „de italici nu se deosebesc cu nimic, căci în orînduiala lucrurilor de mîncare, a armelor și a lucrurilor din casă se folosesc ca și romanii".

Pînă în sec. XVIII hrana păstorilor elvețieni semăna cu cea din țara noastră (Rütimeyer — citat de Maurizio — spune în 1977: „dimineața mămăligă de orz cu lapte; la prînz: lapte fiert cu făină de ovăz; seara fiertură de porumb cu lapte"). Pîinea se coace în anumite văi numai de Crăciun și Paști. Prepararea cerealelor se face și sub formă de turtă nedospită.

Or, se știe că ceea ce deosebea popoarele în vechime era tocmai alimentația. În epoca noastră, neamurile se indicau prin hrana lor de căpetenie. Dealtfel există obiceiuri alimentare păstrate din vechime pînă astăzi „porridge" la scoțieni, „supe" la germani. Geții erau numiți de Columella „mîncători de lapte".

Între alimentație și genul de viață este o strînsă legătură.

Relieful a jucat în viața popoarelor de aici un rol deosebit. Munții și dealurile ocupă mai mult de 3/4 din teritoriul țării noastre. Aceasta a influențat preocupările locuitorilor care se ocupau cu păstoritul și agricultura primitivă practicată din cele mai vechi timpuri (Vlah, termen cu care grecii și slavii numeau pe romani înseamnă dealtfel „păstor" același lucru cu termenul de „remer" la albanezi).

Păstoritul avea caracterul transhumant impus de relief. Procesul deplasărilor periodice a turmelor de oi apare pretutindeni unde munți înalți sînt vecini cu cîmpii izolate și calde. Vara pășunatul are loc în munți, iar iarna turmele sînt coborîte la cîmpie. Munții noștri erau înconjurați de cîmpii: spre apus cîmpia Tisei și a Dunării, spre răsărit stepa pontică, spre sud cîmpia Dunării și podișul Dobrogei. Alături de păstoritul de oi a existat din cele mai vechi timpuri la noi și agricultura. (Majoritatea termenilor agricoli sînt de altfel de origine latină: semănare, arare, culegere, secerare, jug, strămutare etc.). Agricultura era în bună parte de munte, depresiuni și văi, cîmpiile intrînd mai tîrziu în cultură.

Nevoia de migrare și de a locui în munți impunea culturi sezoniere potrivite perioadelor de transhumanță. Meiul se putea semăna primăvara cînd păstorii plecau la munte (aprilie) și se culegea spre toamnă odată cu întoarcerea (după 15 august). La fel și orzul de vară. Meiul, ca și orzul, suportă de asemenea și climatul de înălțime.

Păstoritul transhumant și agricultura de munte a constrîns astfel locuitorii la cultura cerealelor nepanificabile.

Meiul permite o preparare simplă de fiertură a cerealei. Fierturile de cereale pisate sau măcinate se potrivesc însă foarte bine cu laptele și derivatele sale din punct de vedere al gustului. Mămăliga, coleașa, terciul, păsatul au fost mîncări complementare ale laptelui. Făina de mei se mai poate prepara și sub forma unei turte nedospite coaptă în spuză denumită „mălai". Această formă de preparare era destul de răspîndită. Coacerea în spuză se păstrează și azi în Italia, Elveția, Balcani, Dalmația, România (Rütimeyer). Coacerea în țest se păstrează în: Elveția (văile sudice), Dalmația, Iugoslavia, România, Carpații galițieni. Fierturile și turtele nedospite existau aproape la toate popoarele, dar nu ca mîncare de fiecare zi. Faptul că „meiul" sau „mălaiul" a persistat atîta vreme la noi se datorează și creșterii oilor care puneau la dispoziția locuitorilor un aliment pe care vecinii din nord și din răsărit îl aveau mai puțin: laptele. Abundența laptelui va duce și la alte modificări alimentare: cu ajutorul laptelui păstorii vor rezolva și o altă problemă și anume aceea a conservării hranei pentru iarnă. Laptele simplifică astfel problemele alimentației. (Popoarele agricole nordice conservau alimentele vegetale pe timpul iernii prin tehnica fermentației acide). Această preparare culinară este cunoscută la slavii nordici sub denumirea de „barscz", românescul „borș". Varza murată reprezintă o astfel de conservare. Această zonă a conservelor acide de plante corespunde cu zona supelor acide și se întindea în tot nordul Europei pînă la Rin, dar cobora și prin România, pînă în Balcani. Totuși, la români n-are nici pe departe rolul pe care-l are la celelalte popoare și aceasta datorită conservelor provenite din lapte: lapte acru, brînză).

„Terciul", „păsatul" și „mămăliga" sînt mîncăruri arhaice pe care predominența laptelui le-a păstrat. (Cuvîntul „mămăligă" vine de la latinescul „meliga", sinonim cu fiertura de plante alimentare cereale — meiul; italinescul „polenta" este un termen generic pentru orice fiertură de uruială de cereale). Fierturile constituiau și mîncarea de foamete a occidentului (Claudian).

Aceste fierturi mai aveau avantajul că se puteau prepara rapid, printr-o tehnică pe care o putea stăpîni și un copil și excludeau procedeul panificației, mult mai complicat, legat de un cuptor care impune o așezare permanentă.

Panificația era mult mai bine cunoscută în zonele de preparare a băuturilor fermentate (popoarele așezate la nord de noi) decît la noi unde era zona vinului.

Aceleași motive au făcut ca femeia să aibă mai puține preocupări pentru bucătărie și să-și îndrepte munca și talentele spre alte ocupații.

Sînt unii autori străini mai vechi și mai noi, care pentru a demonstra lipsa noastră de continuitate pe acest teritoriu, s-au străduit să demonstreze că prin viața lor pastorală, nomadă, strămoșii noștri au părăsit aceste locuri și s-au ivit tîrziu în Carpați prin imigrație din Peninsula Balcanică. Cercetări istorice recente au găsit însă numeroase locuri în care persistența locuitorilor este demonstrată de resturile arheologice. Olăria, țesăturile exclud nomadismul pentru că ele sînt apanajul populațiilor fixe, sedentare. Fenomenul de transhumanță este caracteristic tuturor popoarelor care au munți înconjurați de cîmpii (Tesalia, sudul Franței ș.a.).

Meiul a persistat ca cereală alimentară de bază a populației pînă în urmă cu 200 de ani, cînd locul său este luat de porumb, o altă cereală nepanificabilă. În 1670, un misionar catolic venit în Muntenia menționează că populația se hrănește cu pîine de mei (Xenopol), iar Mihai Viteazul este poreclit de sași „Mălai-Vodă", sub termenul de „mălai" înțelegîndu-se „meiul“. Meiul nu este însă perceput ca impozit în natură în sec. XVI. De-abia în sec. XVIII el este dat și ca impozit în natură.

Începînd din sec. XVI apare în nordul țării și o altă cereală nepanificabilă, hrișca, adusă din Asia și cultivată în Franța și Germania încă din sec. XIII.

Porumbul este introdus în Muntenia sub domnia lui Șerban Cantacuzino (1678—1688), iar în Moldova sub C. Mavrocordat (1710). Porumbul s-a dovedit o cereală care se suprapune peste zona de cultivare a meiului. Prepararea sa, prin fierbere, turtă nedospită, coleașă, păsat, se aseamănă cu a meiului, fiind și el tot o cereală nepanificabilă. Gustul său mult mai plăcut l-a făcut să se generalizeze curînd în toată țara. La aceasta a mai contribuit, după cum afirmă N. Iorga, și faptul că turcii nu îl rechiziționau (ca și altă dată meiul, ovăzul și hrișca), astfel că îl interesa numai pe țăran, pentru hrana lui. De aceea, la început cultura porumbului a fost chiar prohibită. În Ardeal, se amenda cu 6 florini țăranul care cultiva porumb pe terenul repartizat cultivării grîului (1886). În vechiul regat, deși exista de asemenea o îngrădire, aceasta nu era atît de severă ca în Ardeal.

Porumbul a fost acceptat și pentru faptul că era mult mai productiv. Pe lîngă cele 1 700 kg la ha în medie cît se obținea la grîu, cele 4 000 kg boabe de porumb constituia un mare avantaj economic pentru țăran. El a avut același rol pe care l-a jucat și cartoful în nordul Europei începînd din sec. XVIII (la noi cartoful s-a introdus de abia în sec. XIX).

Înlocuirea meiului cu porumbul s-a făcut treptat. În 1720, în Muntenia existau culturi egale de mei și porumb, în 1781 predomina porumbul; în 1786 în Moldova meiul a diminuat mult în favoarea porumbului, pentru ca în 1793 să devină hrana de căpetenie a românilor de pretutindeni (Raicevich). În regiunile de secetă (Brăila, Ialomița) meiul se menține pînă în perioada 1888—1894.

În „Reise der russichen Gesandschaft an die otomanische Pforte — 1793“ — Petersburg 1813, p. 81, Wolf spune că porumbul crește pretutindeni în țările române și formează articolul principal pentru hrana poporului. Meiul servește la hrana păsărilor, dar și ca nutriment sub formă de mămăligă sau mălai. Mămăliga de porumb este însă preferată. „Porumbul poate fi considerat ca hrana românilor, care cred că fără el n-ar putea trăi; cînd însă nu-l au, mănîncă mei“.

Toriton (1812) arată că „grîul este foarte bun în ambele principate; porumbul însă se cultivă mult, atît pentru bunătatea sa hrănitoare cît și pentru îmbelșugarea rodirii sale. Făina porumbului se întrebuințează la o fiertură groasă care o numesc mămăligă; acesta este temeiul hranei în amîndouă principatele“.

Alimentația populației din țara noastră se mai caracteriza prin aceea că era săracă în carne și bogată (pe lîngă lapte și cereale) în verdețuri. Explicația, simplă, era aceea că păstorul nu-și împuținează turma și sacrifica doar animalele bolnave. Românii au consumat din cele mai vechi timpuri mai puțină carne decît toate populațiile vecine. Proteinele animale erau luate la noi din abundență din lapte și produse lactate.

Dintre cărnuri, cea de bovine era consumată într-o cantitate mică, de asemenea și carnea de ovine. Se mînca sub formă proaspătă fiartă, friptă, pe grătar, sub formă de mîncăruri scăzute cu legume sau se conserva sub formă de pastramă, cîrnați (pastrama se prepara pentru conservare prin sărare și uscare). Carnea de porc începe să fie din ce în ce mai acceptată, cu cît era respinsă de turci și de tătari, iar creșterea porcinelor era destul de simplă. Prepararea multiplă a cărnii de porc, posibilitatea sa de conservare pentru iarnă (ca slănină afumată) justifica de asemenea preferințele. Se consuma și carnea de pasăre.

Vegetarismul a fost caracteristic pentru păturile țărănești de pretutindeni (consumul zilnic de carne aparține mai ales orășeanului).

În țara noastră, s-au folosit mult în alimentație plantele de culegere, ce ocupă un mare loc primăvara și vara în alimentație. Nici un popor din Europa n-a păstrat în alimentație un mai mare număr de astfel de vegetale. Cultura legumelor, grădinăritul, care încă din sec. XVII este bine dezvoltat în sudul Dunării, nu se dezvoltă la noi. Aceasta cerea sedentarism, condiții de climă și sol inexistente în viața de munte și deal. Pînă în sec. XVIII—XIX, la noi nu se cultiva decît varza, bobul, mazărea, lintea, fasolea, ridichile, castraveții, usturoiul și ceapa. Celelalte verdețuri se găseau în flora noastră din abundență și nu necesitau grădinărit (pir, dragavei, grîușor, hamei, pătrunjel, leuștean, cimbru, mărar, lăptuci, susai, păpădie, urzici, ștevie, știr, ciuperci, ghebe ș.a.).

Verdețurile erau drese cu smîntînă, cu brînză, unse sau călite în grăsimi animale (slănină, osînză, jumări). Extragerea untului este recentă și nu era cunoscută de țărani.

Conservele grase, vegetale sau animale, sînt mult mai puțin consumate ca în alte regiuni. Păstorii vegetarieni și lactivori simțeau prea puțin nevoia de grăsimi suplimentare. Dealtfel grăsimile, în afară de cele animale, se luau în țara noastră din semințele de nuc, de fag, de cînepă, de in și mai puțin din floarea soarelui.

Consumul ouălor de păsări domestice (găină și mai puțin curcă, gîscă, rață) fierte, coapte, prăjite (jumări) cu slănină sau brînză constituia de asemenea hrana țăranilor acestor regiuni.

Peștele se consuma mai puțin și mai ales în locurile din jurul lacurilor, bălților sau rîurilor (crap, știucă, somn, caracudă, roșioară, cosac), ca ciorbă sau friptură.

Moluștele (scoici, melci) și crustacei (racii) sînt mîncăruri ocazionale, nu obișnuite și nu folosite în toate regiunile.

Alimentația poporului român în sec. XIX și prima jumătate a sec. XX. Feudalismul nostru agrar a început în sec. XV, mult mai tîrziu decît în apus (sec. XI) și se termină la jumătatea sec. XIX, spre deosebire de apus unde dispare la sfîrșitul sec. XVIII. În această perioadă, în locul economiei bazate pe structura gentilico-familială, ia naștere o structură socială bazată pe clase (clasa privilegiată — boierii proprietari de moșii, altă clasă de locuitori aserviți pămîntului boieresc pe care-l lucrează, rumânii sau clăcașii de mai tîrziu, și în sfîrșit o clasă intermediară de mici proprietari de pămînt, moșnenii sau răzeșii). Inițial viața „rumânului“ era mult mai ușoară decît a „servului“ din apus, țara noastră fiind încă un stat crescător de vite și cu o agricultură încă necomercializată.

În a doua jumătate a sec. XVIII condițiile de viață se înăspresc. Clasa boierească exploatează din ce în ce mai crunt pe clăcași, renta la pămînt crește, războaiele devastatoare înrăutățesc și mai mult condițiile de viață, birurile devin adesea insuportabile. În sec. XIX, se asistă la infiltrarea sistemului capitalist în România, care accentuează și mai mult sărăcirea clasei țărănești.

Dispariția monopolului turcesc asupra cerealelor (în urma războiului ruso-turc) face ca grîul să devină liber pentru export, fapt care precipită sacrificarea multor terenuri folosite înainte pentru pășunat. Creșterea vitelor scade, viața se scumpește, sarcinile fiscale se înăspresc. Populația crește, iar pămîntul cultivabil care-i revine este mai puțin. Cresc latifundiile moșierești, iar drepturile clăcașului sînt din ce în ce mai nesocotite.

Răscoala din 1907 nu aduce nici o schimbare în viața țăranului, de altfel ca și împroprietărirea făcută în 1918 după primul război mondial.

La recensămîntul făcut în anul 1935, reiese că gospodăriile țărănești cu o proprietate totală de sub 5 ha pămînt reprezentau 74,95%. Acestea stăpîneau o suprafață totală de 4 600 000 ha (în medie 1,87 ha pe gospodărie, suprafață cu totul insuficientă pentru hrănirea unei familii). Cornățeanu arată că un procent de 75% din populație stăpînește 28% din terenul de cultură al întregii țări, iar restul de 72% din pămînt este stăpînit de o minoritate de 25%. Marii proprietari, într-un procent de 0,4%, stăpîneau la acea dată circa 26% din tot pămîntul țării.

Creșterea vitelor a diminuat mult. În anul 1935, peste 52% din gospodăriile țărănești din cîmpia Dunării n-aveau nici un fel de vită, în Muntenia și Moldova peste 30% n-aveau vaci cu lapte, iar în Ardeal 25,9% din populația rurală. Aceasta se datora și reducerii fînețelor și pășunilor și deci posibilității de creștere a vitelor. Oile de asemenea diminuă: în 1860 calculele arătau 1,12 oi pe cap de locuitor pentru ca numărul acestora să scadă în 1935 la 0,68 oi pe cap de locuitor.

În ceea ce privește cultura cerealelor, porumbul reprezenta în Muntenia și Moldova circa 45% din totalul semănăturilor, iar în Ardeal se menținea în jur de 30%.

Alimentația a fost influențată negativ de situația precară din punctul de vedere economic al țărănimii.

Varnav („Rudimentum Physiographiae Moldaviae" — 1836) spunea că „hrana boierilor și celor avuți azi abia că se mai deosebește de a vecinilor apuseni: carne de vițel, mai rar, dar mai ales miel, mămăligă cu brînză, unt, lapte. Poporul se hrănește însă cu mîncăruri indigeste, numai prin obișnuință compatibile cu sănătatea, dar de băuturi spirtoase abuzează. E restrînsă (alimentația) aproape numai la mămăligă, fără care nu poate exista, nici fără zeamă acră numită borș, pe care o iubesc și boierii".

Ubicini („L' Univers" — 1856) arată că hrana țăranului român este foarte simplă pentru a nu zice mizerabilă. Mămăliga este temelia alimentației, la care se mai adaugă, uneori și numai la unii, lapte și brînză. De cele mai multe ori se mănîncă însă cu ridichi, ceapă, varză, fasole.

Deblich („Land und Leute der Moldau und Valachei" — 1859) vorbește de mămăligă, brînză, verdețuri (între care usturoiul, ceapa, varza ardeiul, fasolea ocupă un loc important).

Crăiniceanu (1895) arată că țăranii se hrănesc cu mămăligă sau mălai făcut din făină de porumb, unii, mai rar, amestecă și făina de secară sau hrișcă (și această amestecătură se numește chitan), verdețuri multe (usturoi, ceapă, ridichi, ardei, leuștean) păpușoi fiert sau fript vara; iarna: legume (fasole cu borș, usturoi, bob, mazăre, cartofi, varză acră); primăvara: știr, urzici, lobodă, hameiu, podbal, dragavei, măcriș, ștevie (sub formă de borșuri). Foarte rar se mănîncă carne. După autor carnea se mînca la 3—4 săptămîni o dată, iar în unele părți de-abia al 100-lea om mănîncă carne și al 300-lea grăsime. „Pîine mănîncă puțini la țară. Nici nu știu să facă pîinea bună. Dealtfel nici alte mîncăruri nu știu să facă“.

În Monitorul Oficial din 7 aprilie 1894 se spune: „Hrana este aproape vegetală și foarte puțin substanțială. Numai de sărbători se consumă carne, ouă, lapte. Săracul, chiar dacă are vacă, găini, speculează produsele lor“.

În Monitorul Oficial din 30 iulie 1888 se spune că în jud. Brăila țăranii „mănîncă mămăligă de porumb și de mei cu legume; pîine de grîu sau secară numai la nunți și sărbători. În general: fasole, ceapă, cu mămăligă. Mămăliga de azi se mănîncă mai ales în zonele limitrofe ale jud. Ialomița. Mămăliga și oțetul sînt singurele alimente care nu lipsesc zilnic de la masa țăranului. Oțet pun în toate mîncărurile. Carnea se mănîncă rar și în special în comunele mai bogate: Ianca, Viziru ș.a.; se mănîncă pește sărat. După înțărcare, copiii sînt hrăniți cu covrigi, fasole, murături etc.“

În post (și sînt 189 zile de post pe an) mîncarea este extrem de săracă: urzici, știr, fasole, castraveți murați, rar dovlecei turcești, bureți murați cu mămăligă etc.

Cartofii, deși introduși în țara noastră (după Negruzzi în 1816, sub domnia lui Calimachi, iar după alții în timpul foametei din 1810) erau puțin cultivați și mai puțin consumați de către țărani.

Alimentația populației noastre devine în sec. XIX și începutul sec. XX puternic dezechilibrată, restrînsă aproape numai la mămăligă (fără lapte, brînză, ouă, unt) și vegetale într-o proporție excesivă.

După statistica lui Crăiniceanu, un țăran mînca pe an: 360 kg cereale (în special porumb), 150 legume, 10 kg carne de porc și 5 kg de la alte animale, 5 kg grăsimi diverse.

În Ardeal, alimentația era în general mai bună și mai puțin vegetariană. Mămăliga se mînca mai puțin. Se consuma aproape zilnic pîine de grîu, secară, cu sau fără cartofi sau de cereale amestecate. Exista cuptor de pîine la aproape fiecare casă. În Ardeal, nu se cunosc decît puține din vegetalele care intră în hrana țăranului din Moldova și Muntenia.

Într-o cercetare a lui Proca (1907) se calculează rația zilnică a țăranului român și se ajunge la concluzia că este în general suficientă caloric, dar puternic dezechilibrată datorită sărăciei în proteine și grăsimi animale și bogăției în glucide. Se consumau circa 3 707 calorii/zi, compuse din proteine — 112 g, grăsimi — 63 g și glucide — 673 g. Circa 65—66% din proteinele și aproximativ 60—65% din grăsimile consumate proveneau din porumb. Cantitatea enormă de mămăligă mîncată (uneori pînă la 3 kg/zi) este nefiziologică.

Împroprietărirea de după primul război mondial n-a adus mari schimbări în viața țăranului român. Hrana sa rămîne la fel de dezechilibrată. G. Georgescu, într-o cercetare făcută în 1938 pe sătenii din 59 comune din întreaga țară, găsește un consum mediu de 3 682 calorii. Aportul vegetal era însă de 79,9% din totalul caloric. Deși cantitatea de proteine consumată în medie era de 127,6 g pe zi pe cap de locuitor, numai 29,2%

din ele erau de origine animală, restul de 70,8% fiind de origine vegetală. Calculul făcut separat pe regiuni arată valori variabile ale proteinelor animale consumate:

Făgăraș: 22,3% din cantitatea de proteine totale consumate
Cluj: 33% din cantitatea de proteine totale consumate
Roman: 12,1% din cantitatea de proteine totale consumate

Consumul alimentar pe cap de locuitor și pe an a fost în 1936 de 2,87 kg carne în mediul rural și 52,189 kg în mediul urban.

Consumul de legume, inclusiv cartofii, nu a adus mai mult de 10% din totalitatea caloriilor.

Zahărul era o raritate, consumul fiind de 1,5—2 kg pe familie pe an.

Cercetările lui Enescu, făcute în Moldova în aceeași perioadă, arată de asemenea cifre calorice suficiente, asemănătoare valorilor constatate de C. Georgescu (3 250 calorii), provenind din 85 g proteine, 47 g lipide și 624 g glucide.

Cantitatea de proteine animale consumate în acest regim nu depășea 12,1% din cantitatea totală de proteine, cifră care nu necesită comentarii.

Atît în Muntenia, cît și în Moldova consumul de băuturi alcoolice era în continuă creștere.

Cercetările făcute de Benetato în Ardeal (1938), deși arată o situație alimentară mai bună, remarcă același dezechilibru între principiile alimentare: 60—65% din valoarea calorică provenea din cereale, 8—10% din legume inclusiv cartofi, grăsimile animale și vegetale reprezentau numai 12% din calorii, carnea era de asemenea destul de redusă în alimentație (0,52% din cantitatea calorică totală față de 13—17% cît consuma țăranul din Franța și Germania).

Cantitatea de lapte consumată de țăranul ardelean este în medie 443 g/zi față de 100—150 g/zi (și în post zero), cît se consumă în Muntenia și Moldova.

Redăm în tabelul XIII.1. valorile calorice și în principii alimentare ale regimului alimentar în unele zone ale țării.

Tabelul XIII.1

Regimul în diverse părți ale țării (pe baza cercetărilor efectuate în diverse regiuni în perioada 1906—1908) (preluat după Claudian)

Regiunea	Proteine g	Grăsimi g	HC g	Calorii
Vechiul regat (G. Proca — 1907)	112	53	673	3 707
Moldova (N. Lupu — 1906)	87	35	698	3 455
Jud. Roman (Enescu și Radenscki — 1936)	68	41	550	2 841
Munții Apuseni (G. Benetato — 1938)	82	62	517	2 650
Jud. Făgăraș (C. Georgescu — 1938)	99,9	67	645	3 456

În concluzie, hrana populației rurale din țara noastră între cele două războaie mondiale era caracterizată prin:

— suficientă din punct de vedere caloric. Caloriile proveneau în special din porumb;

— monotonie relativă; în anumite medii se mînca între 133—200 zile pe an mămăligă și fasole;

— proteinele totale erau într-o cantitate suficient de mare, variind între 11—15% din cantitatea calorică totală a regimului. Proteinele animale, proteine cu valoare biologică mare, reprezentau în general valori de 12—23% din cantitatea de proteine totale (optimum considerîndu-se 45—50%). Zeina, proteina porumbului nu este o proteină completă. Consecința nu s-a lăsat așteptată: în zonele de consum al porumbului, pelagra, care începuse încă din sec. XIX (cam la 100 ani de la introducerea porumbului în alimentație), capătă în țara noastră în această perioadă un caracter endemic.

Datorită creșterii consumului de mămăligă și scăderii celui de lapte, regimul era foarte sărac în Ca^{2+}. Se ingera în medie cam 0,30 g calciu/zi (față de necesarul de 0,75—1 g).

— Cantitatea de fosfor resorbită era de asemenea insuficientă datorită combinațiilor fitinice existente în porumb. Scăderea în paralel a Ca și P a menținut raportul fosfo-calcic apropiat de cifrele normale, fapt avantajos din punct de vedere fiziologic.

— Alimentația era săracă în grăsimi (favorizînd și mai mult pierderile de calciu prin fecale).

— Hipovitaminoza — carența în vitaminele grupului B, PP și C era evidentă mai ales în zonele pelagroase.

Un regim atît de dezechilibrat menținut ani în șir avea drept consecință scăderea capacității de muncă, scăderea rezistenței la infecții contagioase, mortalitate mare infantilă.

*

În epoca actuală, modificările calitative alimentare pe plan național au determinat schimbări în modul de alimentație a populației.

Consumul de cereale ocupă în alimentația poporului român încă un loc preponderent continuînd oarecum tradiția milenară a acestuia, cu o singură deosebire: locul cerealelor nepanificabile, locul mămăligii din porumb, este preluat, mai ales în ultimele două decenii, de către pîine. Mămăliga, pe care Crăiniceanu arăta în 1895 că țăranul o preferă pîinii întrucît este mai sățioasă (într-adevăr este de 1,15 ori mai sățioasă decît pîinea) și-i crește puterea de muncă, este din ce în ce mai puțin consumată în mediul rural. O dată cu pîinea a crescut consumul mediu de ouă, carne, lapte, grăsimi animale ș.a. Consumul de legume se menține, mai ales în mediul rural la 8—10% din cantitatea calorică totală (de remarcat că în consumul de legume au scăzut pînă la dispariție plantele de culegere, în favoarea celor cultivate prin grădinărit). Prin aceasta însă și varietatea plantelor este mult diminuată.

Bucătăria este astăzi mai bogată, mai variată decît în trecut, păstrînd totuși o limitare în preparatele cunoscute și mai frecvent folosite în alimentația individuală a populației, mai ales în mediul rural, dar și în mediul urban. Înainte de a descrie mai amănunţit pregătirea culinară în raport cu alimentul ca o caracteristică generală de alimentaţie menţionăm:

— Consumul mare de ciorbe (şi mai puţin de supe) de carne şi mai puţin de legume (şi paste făinoase în unele părţi) acidulate (cu borşuri, cu oţet, cu fructe crude, sare de lămîie zeamă de varză etc.). Prin tradiţie, masa începe printr-o astfel de ciorbă, uneori foarte bogată caloric.

— Consumul de mîncăruri prăjite, sosuri cu rîntaşuri, ceapă prăjită, mîncăruri bogate în grăsimi (deşi prăjirea alimentelor este relativ recent introdusă în bucătăria românească — începutul sec. XIX).

— Consumul mic de legume proaspete (şi chiar de cartofi mai ales în Muntenia şi Moldova) şi de fructe. Iarna, consumul de legume este reprezentat mai ales de cartofi, ceapă, varză murată. Consumul de leguminoase a scăzut. Consumul de fructe este de asemenea insuficient iarna.

— Consumul scăzut de lapte ca atare şi de produse lactate în mediul rural, mai ales de către adulţi.

— Consumul crescut de sare în alimentaţie atît în mediul rural, cît şi în mediul urban.

Pentru aceste motive, conducerea de partid şi de stat a iniţiat alcătuirea unui Program naţional de alimentaţie raţională, menit să conducă la o alimentaţie cît mai corectă (aşa cum se arăta la capitolul anterior, cu rol preventiv al unor boli cronice degenerative).

*
* *

În ceea ce priveşte pregătirea şi prepararea alimentelor, ele sînt legate de asemenea mult de tradiţie.

Cărnurile. Carnea de vacă se consumă într-o cantitate mai mare decît înainte sub formă de ciorbă, mîncăruri scăzute, fripturi şi mai puţin cîrnaţi şi pastramă.

Carnea de oaie este mai puţin consumată (continuarea tradiţiei) sub formă de borşuri cu legume sau ciorbe cu zeamă de varză, mai rar ca mîncăruri scăzute preparate cu orez, morcovi, cartofi, ardei, mărar. Se consumă uneori sub formă de cîrnaţi, dar mai ales ca pastramă (carne sărată şi uscată).

Carnea de capră aproape a dispărut din alimentaţie, păstrîndu-se în unele regiuni de munte. Pastrama de capră este extrem de căutată.

Carnea de pasăre este mult căutată şi consumată în prezent, iar sistemul de preparare s-a diversificat. Nu se mai fierbe găina şi se aruncă zeama (şi uneori capul şi labele picioarelor cum menţionau unii cercetători din sec. XIX — Crăiniceanu, Manolescu ş.a.). Astăzi pasărea (găină, raţă, mai puţin gîscă, curcan ş.a.) este gătită sub formă de: supă cu paste făinoase, supe cu legume, ciorbe dulci sau acre, mîncăruri diverse (de la tocăniţă pînă la ciulama), fripturi cu sau fără mujdei de usturoi (mult gustate în alimentaţia din ţara noastră).

Carnea de porc este apreciată şi se consumă în mediul urban în tot timpul anului. În mediul rural, se consumă, în afară de carnea cumpărată, şi cea pregătită din porcii proprii, mai ales în timpul sărbătorilor de iarnă. Se consumă carnea proaspătă, pregătită ca ciorbe (borşuri), mîncăruri scăzute cu varză acră (călită sau sarmale), legume, cartofi ş.a., friptură (muşchi, ficat, rinichi, limbă), cîrnaţi, caltaboşi, piftie sau conservată sub formă de slănină, cîrnați, jumări, sau sub formă de untură folosită pentru gătire.

Peștele începe să fie consumat din ce în ce mai mult în întreaga țară (față de trecut cînd se consuma în special pe lîngă bălți, rîuri sau lîngă mare). De remarcat consumul crescut de pește oceanic, pătruns nu de mult în alimentația noastră.

Dintre peștele din țară, se consumă în special: crap, știucă, somn, caracudă, roșioară, cosac ș.a. sub formă proaspătă sau sărat, ca ciorbe, borș, fripturi, rasol cu usturoi, iahnie, plachie, pește în saramură etc.

La noi, se mănîncă rar și numai în unele județe, deși sînt hrănitoare, unele moluște (scoici, melci), pui de baltă, crustacee (raci).

Icrele (de știucă, crap) se consumă incidental și numai în unele regiuni.

Carnea de vînat se consumă foarte puțin și numai în anumite regiuni din țară.

Produsele lactate consumate provin în mod special de la vaci și oi și foarte puțin (cu caracter regional) de la bivolițe sau capre.

Nu mai sîntem marii consumatori de lapte așa cum caracteriza istoria pe strămoșii noștri. Din contră, consumul de lapte de către adulți, mai ales în mediul rural, a scăzut mult fiind considerat insuficient pentru munca depusă.

Laptele se consumă ca atare: lapte fiert (mai puțin sub formă de lapte cu mămăliguță), lapte acru sau bătut, iaurt. Laptele consumat în mediul urban este adesea desmîntînit.

Produsele lactate: brînza telemea este consumată în cantitate mai mare; brînza de burduf (mai ales la munte și în Ardeal), brînzeturi preparate industrial (topite etc.); untul se consumă în ultimul timp în cantitate mai mare.

Unele produse ca: urda, cașul, jintița (zer încărcat cu cazeină rămas de la formarea urdei, dulce și hrănitor) sînt consumate din ce în ce mai puțin.

Ouă: Cantitatea de ouă consumate în țara noastră este destul de mare (220 ouă pe cap de locuitor și pe an). Sînt folosite în special ouăle de găină și mai rar de rață, gîscă sau curcă, fierte, prăjite în grăsime, cu sau fără slănină (jumări) și în diverse prăjituri.

Grăsimile consumate sînt de origine animală (unt, untură, slănină) sau vegetală (floarea soarelui, soia); uleiul de măsline se folosește în țara noastră în cantitate mică, uleiul de in este necunoscut, uleiul de cînepă sau nucă, ce se consuma înainte de 1940 în unele regiuni din Moldova, nu mai este folosit.

Cerealele: se consumă grîul, porumbul, mai puțin orzul, secara și aproape de loc meiul și ovăzul.

Grîul consumat sub formă de pîine a devenit hrana de bază a populației. Se mai consumă incidental și ca: azimă, colaci, colivă, mucenici și în mod frecvent: covrigi, plăcinte.

Porumbul se consumă sub formă de mămăligă și mult mai puțin astăzi ca terci, păsat, „mălai" (alimentația de foamete din trecutul nostru istoric). Consumul de porumb a scăzut.

Leguminoasele: fasolea boabe consumată mult înainte se consumă într-o cantitate mai mică și mai ales în mediul rural, iarna. Se consumă fiartă (ciorbă de fasole cu untdelemn sau slănină și ceapă), bătută (sleită) cu usturoi, sau mîncare scăzută.

Fasolea verde se consumă mai ales în mediul urban ca ciorbă sau mîncare de fasole.

Lintea, bobul, mazărea boabe se consumă în cantitate destul de mică în țara noastră.

Varza se consumă fie crudă (mîncare de varză), fie acrită (călită cu carne de porc sau oaie, sau ca sarmale cu carne) fie sub formă de salată, tăiată mărunt cu untdelemn. Zeama este folosită frecvent pentru pregătirea altor mîncăruri.

Ceapa se consumă în cantitate mare, rămînînd, ca și varza și cartofii, unul din alimentele ușor de păstrat și conservat iarna.

Ceapa se folosește verde și uscată: ceapa de toamnă se păstrează în funii. Se consumă și singură cu brînză, ouă, mămăligă sau pîine, dar și folosită la prepararea mîncărurilor.

Cartofii, care se consumau înainte mai ales în Ardeal și Banat, se consumă astăzi din ce în ce mai mult în întreaga țară, mai ales în mediul urban (fierți, copți, pireuri, cu unt, borșuri, mîncăruri scăzute sau garnituri la alte mîncăruri, prăjiți).

Castraveții se consumă cruzi (cu sare sau usturoi) sau murați.

Dintre legume se mai consumă: prazul, usturoiul, ridichile, țelina, morcovii, guliile, sfecla, dovleceii, roșiile, pătlăgelele vinete, spanacul, urzicile (ca mîncăruri sau crude); pentru a da gust alimentelor: ardei, pătrunjel, leuștean, mărar, cimbru, hrean. Lăptucile, susanul, păpădia, știrul, ștevia se consumă în cantități mult mai mici decît în urmă cu decenii. De asemenea napii, purul, dragonul, sparanghelul.

Se mai consumă la noi ciupercile (primăvara, vara, iarna) ghebele, bureții de fagi. Se mănîncă iarna și uscate sub formă de mîncăruri scăzute sau fripte.

Fructele consumate în țara noastră sînt: mere, pere, caise, piersici, cireșe, vișine, gutui, zarzăre, prune, struguri, căpșuni, fragi, coacăze, mure, coarne, corcodușe, nuci, alune ș.a. Iarna se consumă în special mere, pere, prune (afumate sau uscate), gutui, struguri, nuci (și celelalte fructe se pot consuma sub formă de dulcețuri).

În ultimul timp, industria conservă prin frig și aprovizionează comerțul cu o serie de fructe care se consumau numai primăvara și vara.

Un alt mijloc de conservare (mai ales pentru mere, pere, prune) este magiunul și marmelada.

Dintre fructele importante și consumate mai ales iarna menționăm: măslinele, smochinele, stafidele, portocalele, mandarinele, grape-fruit, bananele, năutul, lămîile.

Dintre *băuturile nealcoolice* folosite menționăm, pe lîngă apa potabilă și: apa minerală, sifonul, ceaiurile medicinale (infuzia, decoctul, maceratul) sucurile de fructe, nectarul de fructe, sucurile de legume.

Dintre băuturile cu efecte stimulante menționăm: infuzia de frunze și muguri de ceai („Thea sinensis“) care conține pe lîngă substanțe tanante o proporție importantă de cafeină; cafeaua (semințele de cafea arabică, care după ce sînt prăjite și măcinate sînt folosite în pulbere fină, fiartă în apă), cacao ș.a.

Ceaiul și mai ales cafeaua se consumă în proporții crescute.

Băuturile alcoolice folosite pe scară largă sînt: rachiul, vinul și berea. Consumul de bere și vin este în creștere, iar cel de rachiu în scădere față de tendința existentă înainte de război.

PROBLEME ACTUALE ALE ALIMENTAȚIEI PROFILACTICE ȘI CURATIVE

INTERRELAȚIA DINTRE ALIMENTAȚIE ȘI SĂNĂTATE

Este una dintre cele mai vechi preocupări din istoria medicinii umane. Cînd prin termenul „Diaita", Hipocrat înțelegea în urmă cu 2500 de ani modul de viață al omului în totalitatea sa (aer, temperatură, exercițiu fizic, odihnă etc.), alimentația rămînea și atunci factorul cel mai important în menținerea sănătății. Restrîngerea cuvîntului „dietă" la cel de regim alimentar apare în sec. I al erei noastre. Sensul în care „dieta" este sinonimă cu restricția sau interdicția alimentară nu aparține școlii hipocratice, ci pare să corespundă unei concepții mai vechi ale cărei origini au rădăcini în practica medicală a egiptenilor. De la Herodot, se cunoaște că egiptenii considerau că „hrana este sursa tuturor relelor". Această concepție străbate întreaga medicină veche după Hipocrat și unele reminiscențe le găsim adesea și în epoca contemporană (5).

Pînă la sfîrșitul sec. XVIII orice idee despre alimentație n-are nici un fundament științific.

Faptul că hrana constituie sursa de energie prin care organismul face față nevoilor vitale este un adevăr care se pune în discuție de-abia la sfîrșitul sec. XVIII, în paralel cu descoperirea oxigenului și cu înțelegerea procesului de combustie. Lavoisier este cel care arată că în organism are loc un proces de combustie lentă a carbonului și hidrogenului în prezența oxigenului adus prin respirație. Rezultatul acestei combustii este energia eliberată de aliment concomitent cu bioxidul de carbon și apa.

Progresul deosebit al chimiei, fizicii, fiziologiei, biofizicii, biochimiei etc., care are loc în sec. XIX și XX este urmat de dezvoltarea cunoștințelor noastre despre alimente. Se determină astfel compoziția acestora în principii nutritive (proteine, lipide, glucide, vitamine, săruri etc.). Se urmăresc transformările lor în organism și rolul pe care-l au din punct de vedere energetic și plastic. Se descriu diversele etape metabolice începînd cu digestia și resorbția și terminînd cu bilanțul azotat și energetic. Se fixează necesitățile fiziologice pentru fiecare principiu nutritiv în parte și, treptat, se ajunge să se înțeleagă interrelația dintre diversele principii alimentare și păstrarea sănătății omului. Interrelația trebuie să existe nu numai între clasele mari de principii nutritive (proteine, lipide, glucide, vitamine, săruri), ci chiar în cadrul aceleiași clase. Astfel, utilizarea proteinelor de către organism în primul rînd ca elemente plastice, de reconstrucție a proteinelor tisulare, depinde nu numai de conținutul în glucide al dietei și de proporția de calorii proteice față de cele neproteice, ci și de raportul dintre aminoacizii constituenți ai proteinelor: prezența cisteinei scade spre exemplu nevoia de metionină etc. Interrelațiile existente între aminoacizi-vitamine, vitamine-vitamine, vitamine-minerale și între diversele minerale sînt bine cunoscute astăzi, ca și rolul pe care-l au în menținerea echilibrului nutrițional.

Legătura principală dintre organism și mediu este efectuată în primul rînd prin aportul permanent și echilibrat al acestor substanțe nutritive.

Deficiențele de vitamine stau la originea unora dintre avitaminozele grave prezente frecvent în trecut și în unele țări din epoca contemporană: avitaminoza B_1 mai frecvent cunoscută în regiunile consumatoare de orez, avitaminoza C la originea scorbutului, avitaminoza D ce se găsește la originea rahitismului ș.a.

Lipsa unor minerale din alimentație se însoțește de asemenea de diverse boli: lipsa fluorului este incriminată în caria dentară, lipsa iodului duce la gușa endemică, lipsa fierului se însoțește de anemie; lipsa zincului din alimentație se caracterizează printr-un sindrom complex (nanism, anemie ferriprivă, hepatomegalie, hipogonadism).

Dar nici unul dintre sindroamele de deficiență nutritivă umană nu este atît de dăunător ca denutriția proteică.

Lipsa de proteine din alimentație, și mai ales a proteinelor cu valoare biologică mare, duce la stări de denutriție cronică, la modificări ale constituției umane și uneori la boli ca hepatozele, hepatitele, cirozele hepatice, pelagra etc.

Problema grăsimilor, gradul participării lor la compoziția dietei, raportul dintre diferitele forme de grăsimi care trebuie să intre în alimentație, au preocupat nutriționiștii din ultimele decenii datorită interrelației observate între acestea și creșterea morbidității prin ateroscleroză. Cercetările lui Keys (1957, 1963) au pus în evidență interrelația dintre consumul exagerat de grăsimi în general, și în special de grăsimi animale, și frecvența infarctului miocardic. Populația din țările unde grăsimile aduc mai mult de 30% din calorii prezintă un risc crescut de ateroscleroză. Cercetători numeroși au confirmat o parte din cercetările lui Keys. S-a ajuns la concluzia că un mijloc de a preveni ateroscleroza este consumul de acizi grași polinesaturați, proveniți în special din grăsimile vegetale. Studii făcute pe zeci de mii de oameni în diverse țări din lume par să confirme rolul acizilor grași polinesaturați (uleiul de floarea soarelui, de arahide, de porumb etc.) în scăderea colesterolului și prevenirea aterosclerozei. Alte cercetări au arătat însă că, indiferent de tipul lor chimic, atunci cînd grăsimile depășesc caloric proporția admisă de alimentația rațională, ele devin nocive.

Cercetări nutriționale mai recente subliniază rolul nociv al consumului exagerat de zahăr, al produselor alimentare rafinate și suprarafinate și al produselor alimentare zaharate concentrate, în apariția și declanșarea unor boli cronice degenerative.

Industria alimentară a epocii contemporane favorizează, prin preparatele alimentare rafinate și suprarafinate, dezechilibre nutritive grave, care se pot găsi la originea diverselor boli, de la cariile dentare pînă la bolile degenerative cronice ca ateroscleroza, diabetul zaharat, hiperuricemiile, dislipidemiile etc. Intoxicarea cronică și chiar, în unele situații, dezvoltarea unor tumori maligne ca o consecință a folosirii necontrolate a aditivilor în alimentația industrială, sînt de asemenea factori nocivi demni de semnalat.

Dacă studiem istoria alimentației umane, este ușor de înțeles că o schimbare bruscă în alimentație este dăunătoare (5).

Pînă acum circa 100 000 de ani, deci o perioadă de sute de mii de ani, omul a trăit din vînătoare și din eventualele legume, rădăcinoase și fructe care creșteau spontan. Alimentația sa era predominant carnată și destul de săracă în glucide. Merită totuși a fi menționat că antropologii nu au putut găsi în resturile paleontologice ale grupurilor primitive de oameni semne de insuficiență alimentară. Scheletele oamenilor din societățile avansate poartă însă pecetea insuficiențelor de ordin alimentar, semne biologice ale foamei.

Începînd de acum 10 000 de ani omul a descoperit cerealele și o dată cu ele agricultura și domesticirea și creșterea vitelor. În alimentația sa el începe să introducă o cantitate mai mare de glucide sub forma amidonului provenit din cereale. O dată cu descoperirea agriculturii începe și diferențierea pe clase și apare insuficiența alimentară la sclavi și săraci.

La începutul sec. XIX se introduc în alimentația omului, cantități din ce în ce mai mari de produse rafinate și semirafinate preparate industrial, ca: zahărul și produsele zaharoase, concentratele alimentare, făinurile de diverse extracții etc.

Această alimentație creează dezechilibre grave de nutriție, atît din punctul de vedere al raportului dintre principiile alimentare care alcătuiesc meniul, cît și din cel al necesităților calorice. Se ajunge la dezechilibrele metabolice care se găsesc la originea multora dintre bolile degenerative cronice caracteristice civilizației actuale (5; 8).

Richter a căutat să combată această constatare spunînd că între nevoile nutritive și natura chimică a hranei ingerate există o interrelație suficientă pentru ca animalele să selecționeze spontan alimentele cele mai potrivite pentru acoperirea necesităților metabolice ale organismului. Organismul ar avea, după el, capacitatea de a selecționa alimentele în strictă dependență de necesitățile metabolismului său, hrana ingerată prin liberă alegere fiind la fel de corectă cu cea administrată după legile alimentației raționale. De fapt, Richter consideră prin această teorie elaborată în perioada 1933—1949 — teoria „self" selecției — că atît animalul, cît și omul mănîncă exact ceea ce trebuie să mănînce, așa că preferințele alimentare sînt adecvate nevoilor organismului și că prin intervenții exterioare nu se poate alege o alimentație mai potrivită.

Constatările făcute de Richter pe animale de experiență, în laborator, sînt observate în mod obișnuit la multe animale. Astfel, găina, care suferă de lipsa de calciu, caută sursa respectivă ciugulind tencuiala de pe ziduri. Pisicile din casele înstărite, cu o alimentație dezechilibrată datorită consumului dulciurilor în abundență, rod oasele animalelor mici pe care le vînează spre a suplimenta lipsa de calciu din alimentație. Cîinii, atunci cînd mănîncă iarbă, o fac pentru suplimentarea hranei în vitamine etc.

Și o parte din populațiile primitive mai păstrează unele reminiscențe ale acestui instinct. Populațiile din Africa Ecuatorială, care suferă de un deficit cronic de fier din cauza infestației cu viermi intestinali, caută să-l suplimenteze prin ingestia de argilă. Eschimoșii mănîncă oasele fragede ale animalelor și conținutul stomacal al animalelor vînate datorită lipsei de calciu și vitamine din alimentație etc.

Teoria „self" selecției nu poate fi acceptată, însă, în condițiile alimentare contemporane. Omul civilizat și-a pierdut de mult capacitatea de a recunoaște absența specifică a unui element nutritiv. Alimentele rafinate și suprarafinate, alimentele prefabricate, produsele alimentare concentrate etc., rezultate ale tehnologiei alimentare moderne, pot duce la dezechilibre nutriționale pe care omul nu le mai poate sesiza. Preferințele sale alimentare — dulce, sărat, picant, gras etc. nu sînt legate de o nevoie nutrițională anumită, ci de plăcerea de a mînca alimentul respectiv. Un om mănîncă sărat nu pentru că are o insuficiență corticosuprarenală pe care simte nevoia s-o compenseze și mănîncă dulce nu pentru că prezintă fenomene de hipoglicemie.

Trebuie reamintit aici că omul sănătos se alimentează în raport cu un ecran senzorial (în care tradiția, educația, obiceiurile etc. joacă un rol important) pe de o parte superior și superficial (vederea, mirosul, gustul) pe de altă parte profund—digestia și reflexul de saturare. Primele ne fac să ne alegem alimentele și se găsesc la originea valorii simbolice a alimentului. De fapt, omul înainte de a consuma alimentul consumă simbolul lui.

Simbolul alimentar, și prin el alimentația propriu-zisă, este legat strîns de tradiția și obiceiurile alimentare, de obiceiurile deprinse în familie, de anumite interdicții religioase etc. Se creează astfel preferințe alimentare greu de învins, deși sînt necorespunzătoare unei alimentații raționale.

Astfel sînt unele populații care nu consumă carne datorită interdicției religioase, deși aceasta dăunează dezvoltării fizice și psihice. Populația sikhilor din India de Nord este mai înaltă și mai robustă decît a madrașilor — populație învecinată — pentru că se hrănesc cu carne și lapte. Madrașii — care datorită interdicțiilor religioase nu consumă carne și lapte, hrănindu-se numai cu vegetale — au o statură mai scundă și un aspect fizic mai firav. Fapte asemănătoare se observă și la alte popoare. Membrii tribului Kikuyu din Africa subecuatorială au o alimentație săracă în proteine animale. Dezvoltarea lor fizică este mult inferioară membrilor tribului Masai, vecini teritoriali, care însă sînt crescători de vite și se hrănesc cu carne și lapte.

Antropologul Niceporo a arătat că dezvoltarea constituțională a copiilor săraci este inferioară celei a copiilor bogați de aceeași vîrstă.

Toate aceste observații arată că teoria „self“-selecției nu are valoare la om (5; 9).

SUBALIMENTAȚIA

Subalimentația reprezintă o problemă încă nerezolvată. Deși știința și tehnica sînt în continuu progres, aproape două treimi din populația lumii continuă să flămînzească. Foametea totală cuprinde peste 15%, iar foamea ascunsă peste 50% din populația globului (înțelegem prin „foame ascunsă“ absența unuia sau altuia din principiile alimentare: consum insuficient de proteine, de unele grăsimi, săruri minerale, vitamine etc.).

În „Geografia foamei“ Josué de Castro a arătat că alimente cum sînt carnea, laptele, ouăle sînt o raritate pe masa țăranului din America Latină. În Jamaica, copiii sînt înțărcați la 3 luni și hrăniți cu ceai și terci de mălai amestecat cu orez sau cartofi. În India, mor anual milioane de oameni datorită foametei și epidemiilor. În Uniunea Sud-Africană, 84% dintre copiii de negri primesc hrană o dată pe zi și aceasta inconstantă.

Monocultura, tarifurile vamale crescute fac din Porto-Rico o țară a cărei populație suferă de foamete cronică. În Noua Guinee, 8 din 10 copii mor de foame cronică înainte de a ajunge la pubertate.

Îmbunătățirea stării de nutriție din întreaga lume este o problemă care depinde de structura social-politică a țărilor respective și de modul de repartiție al resurselor alimentare și în al doilea rînd de dezvoltarea cercetării în problemele de nutriție.

Numai 1/4 din pămîntul arabil al globului ar putea hrăni cele peste 4 miliarde de oameni existenți astăzi pe pămînt.

Suprafața pămîntului este ocupată într-o proporție de 71% de apele lacurilor, mărilor și oceanelor, iar 29% este formată din uscat. Din suprafața uscată a globului 30% este ocupată cu păduri, 20% ogoare și pășuni, 18% sînt munți și 32% deșerturi tropicale sau polare. În momentul de față, este ocupată cu agricultura numai 7% din suprafața uscatului. Specialiștii consideră că peste 50% din suprafața uscatului poate fi redată agriculturii. Agricultura intensivă poate dubla sau tripla producția la hectar, fără a mai vorbi de celelalte resurse alimentare ce pot fi puse la dispoziția oamenilor în viitorii ani. Pămîntul are posibilitatea să hrănească, numai prin mărirea suprafeței cultivate, de 20 de ori mai mulți oameni decît acum. Faptul că omenirea va număra peste o sută de ani circa 45 miliarde oameni cum prevede Clark, nu periclitează cu nimic posibilitățile de alimentație, chiar dacă știința nu ar mai face nici un progres în afară de cele cunoscute în prezent. Dezvoltarea posibilităților științifice în materie de hrană urmează o linie ascendentă. Oceanele reprezintă 98% din totalitatea apei globului. Ele sînt ogoare de apă care ascund bogății alimentare deosebite. În afară de miile de specii animale, cuprinde și organisme microscopice vegetale și animale — planctonul. Din acest plancton se fabrică actualmente o pastă alimentară agreabilă la gust, bogată în proteine. Numai în Tailanda se consumă peste 5 000 tone anual.

Sursele de proteine, problema cea mai greu de rezolvat, pot fi asigurate și de cultura de alge monocelulare în bazine de lemn, mlaștini, bălți secate. Algele sînt foarte bogate în proteine și grăsimi și se pot recolta 45—50 tone la ha.

Experiențele făcute mai ales în Franța arată că levurile din petrol pot constitui de asemenea o bogată sursă de proteine.

În America Centrală, se folosește încă din 1959 un amestec de porumb, sorgho, grăunțe de bumbac, drojdie de bere, numit Incaparina. Amestecat cu apă fiartă, zahăr, scorțișoară, vanilie, se obține un aliment cu gust agreabil și cu valoarea nutritivă a laptelui, la un preț foarte scăzut.

Frunzele verzi și mugurii unui mare număr de plante (recoltați înainte de coacere) prelucrați industrial, duc la extragerea unui suc, care încălzit la 80° coagulează (datorită proteinelor componente). Produsul final este o masă verde închis, de consistența drojdiei de bere, are o mare putere nutritivă și poate fi încorporat în aluaturi.

Făina din pești de calitate inferioară, degresată, dezodorizată, se poate livra ca o pudră bogată în proteine, folosibilă în alimentație.

Cercetări de laborator vor realiza sinteza de produse alimentare într-un timp nu prea îndepărtat; au fost sintetizate deja unele glucide și grăsimi.

Chimia macromoleculelor, a polimerilor, descoperirea procesului de polimerizare stereospecifică, ce permite asocierea unui mare număr de polimeri, procesele de sinteză stereoselectivă vor permite sinteza aminoacizilor în laborator și ulterior a proteinelor. Se va putea obține astfel materie organică din materie anorganică. Din carbon, azot, oxigen, sulf, hidrogen ș.a. se vor putea obține glucide, proteine, grăsimi.

NECESARUL ENERGETIC ȘI NUTRITIV

Dacă înainte de cel de al doilea război mondial toți cercetătorii erau de acord în a milita pentru ameliorarea alimentației dezechilibrate a majorității poporului român, subnutrit cronic, cu o cantitate de proteine animale, vitamine, săruri minerale sub limita admisă, fapt cu profunde implicații în muncă, actualmente problemele nutriționale au un obiectiv invers: disalimentația datorită supraalimentației și consumului crescut de grăsimi animale, produse zaharoase și regimului hipercaloric în general. Schimbarea structurii alimentației a dus la schimbarea structurii patologiei în sensul favorizării patologiei degenerative.

De aceea o atenție crescîndă se acordă cunoașterii principiilor și elementelor de alimentație rațională, cantității de alimente ingerate care satisface calitativ și cantitativ nevoile nutritive ale individului în raport de vîrstă, sex, muncă, climă.

Necesarul nutritiv al organismului este exprimat fie sub forma necesarului energetic (caloric), fie sub forma necesarului în factori nutritivi, fie sub forma necesarului în alimente, ultimul reprezentînd un mod de exprimare mai apropiat de felul cum se găsesc factorii nutritivi în natură.

Necesarul energetic. Toate procesele vitale din organism se efectuează cu cheltuială de energie. Principalii furnizori energetici ai organismului sînt: lipidele, glucidele și proteinele din alimente, iar cînd acestea lipsesc sau sînt insuficiente, cele provenite din țesuturile proprii ale organismului. Prin arderea unui gram de glucide se eliberează cca 4,1 calorii, a unui gram de proteine tot 4,1 calorii și a unui gram de lipide 9,3 calorii. Energia este înmagazinată în principiile nutritive în cursul procesului de sinteză a acestora, fiind prezentă sub forma așa-numitei *energii chimice potențiale*. Aceasta poate fi eliberată prin arderea principiului respectiv în organism sub diferite alte forme de energie: mecanică, electrică, calorică ș.a.

Există o cantitate de energie minimă indispensabilă organismului pentru menținerea funcțiilor sale vitale. Aceasta a fost denumită *metabolism bazal* sau *cheltuială minimă de energie* și este definită ca energia necesară unui individ aflat în stare de veghe în repaus fizic și psihic, la cel puțin 24 ore după ultima ingestie de proteine, în condiții de neutralitate termică (adică la o temperatură a mediului ambiant de 20—21°C). Valoarea metabolismului bazal variază în funcție de o serie de factori ca: greutatea individului, suprafața corporală, forma corpului, vîrsta, sexul, diferite stări fiziologice (graviditate, alăptare) sau factori de mediu (climat cald sau rece). Ea poate crește excesiv în cursul unor stări patologice (de hipertiroidie sau boala Basedow) sau, din contră, poate scădea sub valorile normale în cursul încetinirii activității aceleiași glande (mixedem).

Necesarul energetic bazal este mai crescut la copil și scade treptat pe măsură ce individul înaintează în vîrstă. Din punct de vedere al sexului, există o diferență în ceea ce privește valoarea metabolismului bazal, care începe de la vîrsta de 3 ani și rămîne apoi tot restul vieții cu 10% mai ridicată la sexul masculin față de cel feminin. La femeia gravidă, se întîlnește un metabolism bazal mai crescut față de cea negravidă, creștere mai pregnantă în a doua jumătate a sarcinii. De asemenea, o creștere importantă a valorilor cheltuielii minime energetice se întîlnește și la femeia care alăptează, fapt care impune un supliment caloric prin rația alimentară.

Cheltuiala energetică bazală exclude, așa cum s-a arătat, orice activitate musculară, orice ingestie de alimente sau variații de termoreglare (în condițiile de neutralitate termică organismul nu are de luptat pentru menținerea constantă a temperaturii corpului). Dacă se ține seama de acești factori, se constată că pe lîngă cheltuiala minimă de energie organismul va necesita un supliment energetic pentru ingerarea hranei, pentru activitatea musculară și pentru menținerea constantă a temperaturii corpului. Suplimentul energetic necesar pentru încorporarea hranei a fost numit *acțiune dinamică specifică*. Aceasta reprezintă caloriile cheltuite în cursul digestiei și asimilării hranei și variază în funcție de principiul nutritiv utilizat, fiind mai mică în cazul glucidelor și lipidelor și foarte ridicată în cazul proteinelor.

Activitatea fizică sau travaliul muscular impune organismului consumarea unui supliment de calorii a cărei valoare variază în funcție de intensitatea și durata efortului depus. Această cheltuială suplimentară de energie a fost măsurată pentru diverse categorii de activități musculare și pentru diverse profesii, întocmindu-se tabele care indică aceste cheltuieli. În mod schematic, în funcție de energia depusă, diversele profesii au fost împărțite astfel:

a) profesii care necesită o cheltuială mică de energie: funcționari, dactilografe, cizmari, ceasornicari, profesori ș.a.;

b) profesii care necesită o cheltuială moderată de energie: mecanici, tractoriști, strungari, zugravi, vopsitori, șoferi, militari ș.a.

c) profesii care necesită o cheltuială mare de energie: dulgheri, turnători, lăcătuși, instalatori de apă, treierători, mineri în munci mecanizate, betoniști ș.a.

d) profesii care necesită o cheltuială foarte mare energie: mineri nemecanizați, fierari manuali, muncitori agricoli care lucrează nemecanizat, înotători ș.a.

e) profesii cu cheltuială excesivă de energie: tăietori de lemne, spărgători de piatră nemecanizați, cosași, săpători de pămînt ș.a.

Raportate la kilogramcorp greutate ideală*, necesarul caloric al unui individ în funcție de efortul depus este considerat astfel:

— pentru repaus la pat sînt necesare 25—30 cal./kgcorp/zi;

— pentru exercițiu ușor 30—35 cal./kgcorp/zi;

---

* Greutatea ideală se redă prin formula: $G=50+0{,}75(T-150)+\frac{V-20}{4}$

G=greutatea în kg;
T=talia în cm;
V=vîrsta în ani.

(La femeie întregul produs se înmulțește cu 0,9)

— pentru exercițiu moderat 35—40 cal./kgcorp/zi;
— pentru exercițiu intens 40—45 cal./kgcorp/zi;
— pentru exercițiu foarte intens 50—60 cal./kgcorp/zi.

O altă modalitate de a stabili necesarul caloric este aceea de a adăuga un plus de calorii peste valoarea metabolismului bazal al individului în funcție de intensitatea efortului depus, astfel: — pentru viața sedentară 800—900 calorii/zi;
— pentru o activitate ușoară 900—1 400 calorii/zi;
— pentru o activitate moderată 1 400—1 800 calorii/zi;
— pentru o activitate grea 1 800—4 500 calorii/zi.

Pentru a evita supraîncălzirea sau răcirea excesivă, cînd temperatura mediului ambiant variază în limite prea largi, organismul necesită un surplus caloric pentru a micșora pierderile de căldură cînd acesta este amenințat cu supraîncălzirea. Este vorba despre funcția de termoreglare, de menținere constantă a temperaturii corpului în anumite limite fiziologice, indispensabilă pentru desfășurarea în condiții normale a funcțiilor organismului. Suplimentul energetic necesar pentru menținerea constantă a acestei temperaturi a corpului se cifrează între 8 și 10% din valoarea metabolismului de bază, fiind dependent de o serie de factori, ca: sezonul, clima, modul de viață, îmbrăcămintea ș.a.

Surplusul energetic necesar pentru termoreglare, împreună cu cel necesar pentru încorporarea de hrană (acțiunea dinamică specifică) și cel necesar pentru travaliul muscular alcătuiesc împreună așa-numitul *necesar energetic de relație*. Acesta împreună cu metabolismul bazal formează de fapt necesarul energetic (caloric) zilnic ale unui individ.

Necesarul în factori nutritivi. În afară de necesarul caloric, pe care organismul îl asigură în primul rînd, există și necesar în factori nutritivi indispensabili menținerii vieții și desfășurării normale a activității. Dintre aceștia protidele, lipidele și glucidele sînt furnizori de energie, iar vitaminele și mineralele sînt biocatalizatori.

Proteinele sînt elementul plastic indispensabil organismului pentru construcția și repararea celulelor și a țesuturilor uzate, ca și pentru formarea anticorpilor. Prin arderea în organism, 1 g de proteine eliberează 4,1 calorii. Proteinele se apreciază prin așa-numita valoare biologică, care reprezintă procentul de azot reținut de organism după absorbirea lor. Aceasta este dată de prezența sau absența în componența lor a tuturor aminoacizilor esențiali și de proporția dintre aceștia, importantă pentru sinteza proteinelor proprii organismului. Din punct de vedere al valorii lor biologice, proteinele se pot împărți în: a) Proteine de clasa I (complete), care au caracteristic prezența în compoziția lor a tuturor aminoacizilor esențiali, în proporții optime pentru organism; în această clasă intră proteinele din ouă, carne, lapte, brînzeturi. b) Proteine de clasa a II-a (parțial complete), care deși conțin în molecula lor toți aminoacizii esențiali, aceștia nu se află în proporție optimă pentru organism; în această clasă intră proteinele din cereale și leguminoase uscate. c) Proteine de clasa a III-a (incomplete), caracterizate prin faptul că nu conțin toți aminoacizii esențiali, iar cei prezenți nu se află în proporție optimă pentru organism; asemenea proteine sînt zeina din porumb și gelatina, proteină de origine animală. Principalele surse de proteine pentru organism sînt: carnea și derivatele, ouăle, leguminoasele uscate, cerealele și derivatele.

Sub aspect cantitativ, un adult normal are nevoie de 1—1,5 g proteine/kgcorp/zi. Aceasta reprezintă așa-numitul necesar optim fiziologic care constituie 11—13% din valoarea calorică a rației zilnice. Valoarea rației de proteine poate varia în funcție de o serie de factori ca: vîrsta, condițiile de lucru, efortul depus, diverse stări fiziologice (graviditatea, alăptarea, perioada de creștere) sau patologice care pot solicita o creștere a acesteia (ex. în hipertiroidism) sau, din contră, o reducere a sa (de ex. în nefrite).

Sub aspect calitativ, pentru a asigura un aport adecvat al tuturor aminoacizilor esențiali trebuie ca cel puțin jumătate din cantitatea de proteine să fie dintre cele cu valoarea biologică mare, care de obicei sînt de origine animală. Eficiența proteinelor administrate prin rație este dependentă de aportul caloric global, care trebuie să fie optim, pentru a asigura cea mai bună utilizare a proteinelor.

Necesarul de lipide. Lipidele reprezintă elemente calorigene prin excelență, furnizînd organismului 9,3 calorii pe gram. Într-o rație normală lipidele se vor da în proporție de 1—2 g/kgcorp/zi, ceea ce reprezintă 25—30% din valoarea calorică a rației zilnice. În calculul cantității de lipide se iau în considerație nu numai grăsimile alimentare, ci și cele conținute structural în alimente (carne, produse de carne și lapte, nuci etc.), care sînt mai bogate în colesterol decît primele.

Sub aspect calitativ, într-o alimentație rațională trebuie să se asigure un echilibru între grăsimile de origine animală și cele de origine vegetală și anume se vor da cca 1/3 pînă la maximum 1/2 sub forma celor vegetale și 2/3 pînă la 1/2 sub forma celor animale. Rația de lipide variază și ea în funcție de vîrstă. La copii necesarul este mai crescut, iar la cei în vîrstă scade. Aportul total de energie are și el o influență asupra folosirii lipidelor consumate. Astfel un consum de 6 ouă pe zi (mai mult de 1 600 mg colesterol/zi) timp mai îndelungat nu a modificat semnificativ nivelul colesterolemiei, dacă aportul total de energie nu a fost pozitiv (Wirths). Efortul intens, mai ales dacă se desfășoară în condiții cu temperatură scăzută, crește necesarul de lipide, în timp ce într-un mediu cu temperatură crescută necesarul de lipide este diminuat. Mișcarea și sportul scad colesterolul sanguin și cresc concomitent nivelul sanguin al HDL (Gordon și col.).

Glucidele reprezintă elementul energetic de bază al rației, el reprezentînd cca 55—62% din valoarea calorică globală a rației individului. Raportat la greutatea ideală, necesarul de glucide se apreciază la 4—8 g/kgcorp/zi. Acestea sînt necesare nu numai ca sursă energetică, ci și pentru metabolizarea lipidelor și a proteinelor. Sub aspect calitativ, într-o alimentație rațională se va da prioritate glucidelor naturale provenite din legume, cereale, fructe și mai puțin dulciurilor concentrate, care au o serie de neajunsuri pentru organism.

Elementele minerale. O rație echilibrată furnizează organismului toate elementele minerale de care acesta are nevoie, cu excepția clorurii de sodiu care se adaugă zilnic sub formă de sare de bucătărie. Sărurile minerale sînt necesare organismului pentru buna funcționare a tuturor componentelor care alcătuiesc corpul omenesc. Unele elemente joacă un rol important în funcționarea unor glande endocrine, altele în creșterea și înmulțirea celulelor, altele ajută funcționarea unor enzime sau intră în constituția acestora, participînd astfel la procesele metabolice din organism. Necesarul zilnic în elemente minerale ale unui individ adult este următorul: necesarul de clor; 6 g/zi, necesarul de sodiu, 4 g/zi; necesarul de potasiu, 3,2 g/zi; necesarul de sulf, 1,2 g/zi; necesarul de fosfor, 1/2 g/zi; necesarul de calciu, 0,84 g/zi; necesarul de magneziu, 0,32 g/zi. Pe lîngă acestea mai există o serie de alte elemente minerale aflate în cantități foarte mici, oligoelementele, care îndeplinesc funcții importante în organism. Necesarul zilnic în astfel de elemente este: necesarul de zinc, 20 mg/zi; necesarul de fier, 18 mg/zi; necesarul de cupru, 2,5 mg/zi; necesarul de mangan, 3 mg/zi; necesarul de fluor, 1 mg/zi; necesarul de iod, 0,3 mg/zi; necesarul de cobalt, urme. Fructele, legumele, carnea, ouăle, laptele sînt importante surse de săruri minerale, de aceea trebuie să facă parte din alimentația zilnică a unui individ.

Vitaminele. O rație echilibrată asigură în general necesarul de vitamine a organismului normal, dacă se respectă anumite reguli de gastrotehnie.

Vitaminele liposolubile sînt aduse organismului mai ales prin alimente de origine animală. Vitamina A este furnizată prin consumul de pește, unt, produse lactate sau sub formă de caroten (provitamină care în organism se poate transforma în vitamină), prezent în unele vegetale ca: morcovi, varză, pătrunjel, ardei ș.a. Vitamina D se găsește în uleiul extras din unele specii de pește, produse lactate, gălbenuș de ou. Vitamina E se găsește mai ales în germenele de cereale, mușchi, fructele oleaginoase ș.a. Vitamina K este furnizată organismului prin consumul legumelor verzi.

Dintre vitaminele hidrosolubile, cele care formează complexul vitaminic B se găsesc atît alimentele de origine vegetală, cît și în alimentele de origine animală. Vitamina C este adusă mai ales prin consumul de fructe și de legume verzi.

În mod schematic, necesarul zilnic de vitamine la un adult este: necesarul de vitamina A, 5 000 U.I. (1,5 mg); necesarul de vitamina D, 400 U.I.; necesarul de vitamina E, 2—3 mg/zi; necesarul de vitamina K, 0,5 mg/zi; necesarul de vitamina B_1, 1,5 mg/zi; necesarul de vitamina B_2, 2—2,5 mg/zi; necesarul de vitamina B_6, 2 mg; necesarul de vitamina C, 50—150 mg/zi; necesarul de vitamina PP, 15—26 mg/zi. Vitaminele sînt foarte sensibile la diversele tratamente exercitate asupra lor în cursul prelucrării termice a alimentelor, ca și la diverși factori de mediu, putîndu-se pierde proporții importante printr-o tehnică incorectă de gastrotehnie.

Necesarul hidric al organismului este de 2 500—3 000 ml/zi. O mare parte din această cantitate este adusă prin apa conținută în alimente. Cealaltă parte este adusă sub formă de băuturi sau de apă ingerată ca atare. O mică parte (cca 300 ml) rezultă din arderea în organism a alimentelor. Între aportul și eliminările de apă există în mod normal un echilibru, numit echilibru hidric, aportul fiind egal cu eliminările. La menținerea acestui echilibru contribuie o serie de mecanisme nervoase și umorale de reglare. Pierderile de apă se fac pe cale renală, respiratorie, cutanată și prin fecale.

Substanțele de balast. O rație normală trebuie să cuprindă și o anumită cantitate de substanțe de balast de tipul celulozei și al hemicelulozei (fibre vegetale), care au rolul de a facilita formarea și eliminarea bolului fecal. În ultimul timp, se atribuie substanțelor de balast și un rol hipocolesterolemiant. Aceste substanțe sînt furnizate îndeosebi prin consumul legumelor și fructelor crude sau al cerealelor nerafinate.

*
* *

În natură, principiile nutritive nu se găsesc sub formă pură ci sînt înglobate în combinații complexe și în proporții variabile în alimente. Sub această formă organismul le ingeră, le transformă în componente simple la nivelul tubului digestiv, de unde sînt apoi absorbite și folosite. Pentru a realiza un aport echilibrat al factorilor nutritivi, trebuie ca alimentele să fie combinate într-un anumit mod și în anumite proporții, conform nevoilor organismului.

În mod convențional, alimentele au fost grupate în funcție de compoziția lor în felul următor: grupa I — carnea și derivatele de carne; grupa II — laptele și derivatele sale; grupa III — ouăle, grupa IV — grăsimile alimentare, grupa V — pîinea și derivatele de cereale, grupa VI — legumele, grupa VII — fructele, grupa VIII — zahărul și produsele zaharoase, grupa IX — băuturile nealcoolice, grupa X — condimentele. Indiferent de modul cum sînt grupate, într-o alimentație rațională trebuie incluse alimente din toate grupele principale și în anumite proporții. Astfel carnea și derivatele trebuie să reprezinte cca 4—8% din valoarea calorică a rației zilnice, laptele și derivatele sale cca 10% (3—35%) ouăle cca 1—3%, grăsimile alimentare cca 12—17%, pîinea și derivatele de cereale cca 25—48%, leguminoasele uscate 1—4%, legumele și fructele 14—18%, zahărul și produsele zaharoase 7—8%. Aceste valori destul de aproximative se pot modifica în funcție de diverși factori ca vîrsta, sexul, stările fiziologice, activitatea ș.a.

Alimentele nu se consumă de obicei ca atare, se asociază în diverse moduri sub formă de preparate culinare, care sînt foarte diferite în diversele regiuni ale globului sau la diferite grupe de populații, deși au la bază cîteva tehnici de gastrotehnie comune. La început, asocierea diverselor alimente sub formă de preparate culinare a fost făcută intuitiv, pe baza caracteristicilor organoleptice. Gastrotehnia modernă își propune realizarea de preparate culinare după reguli fundamentate științific, care au ca obiectiv obținerea unui echilibru caloric și nutritiv, lipsa de nocivitate a preparatelor pentru organism și menținerea sau obținerea stării de sănătate a individului. Preparatele culinare se grupează într-un ansamblu numit *meniu*. La întocmirea meniului zilnic trebuie să se asigure o concordanță între aportul de alimente și nevoile organismului. Pe de altă parte, într-o alimentație rațională trebuie să se asigure o varietate cît mai largă a meniului, atît în ceea ce privește componentele sale, cît și sub aspectul modului de prezentare a acestora, cu scopul de a obține un apetit cît mai bun, care să declanșeze și să întrețină secrețiile digestive necesare transformării alimentelor în procesul digestiei.

În cursul unei zile, meniul va cuprinde alimente din toate grupele principale, într-o proporție echilibrată, conform stării de nutriție a individului și diverselor stări legate de o anumită boală. Orice meniu trebuie să includă alimente de origine animală, care să asigure aportul de factori nutritivi cu valoare biologică mare, ca: lapte, brînzeturi, carne, ouă, și alimente de origine vegetală bogate în glucide ca: cereale, legume, fructe. Aportul caloric va fi completat prin grăsimi alimentare adăugate la prepararea diferitelor feluri de mîncare. Pentru aportul lor bogat în minerale și vitamine se vor consuma, ori de cîte ori este posibil, fructele și legumele în stare crudă, preparate ca salate sau ca deserturi. Întocmirea meniului se face în funcţie de sezon, avînd în vedere posibilitatea de aprovizionare cu diversele categorii de alimente. Pentru realizarea unei variabilități cît mai largi a meniului, se recomandă celor care se ocupă de această problemă să-l întocmească pe o perioadă mai lungă de timp, de cel puţin o săptămînă, pentru a avea posibilitatea procurării din timp a alimentelor necesare pregătirii sale.

În ceea ce privește *repartizarea meselor* în timpul zilei, s-a observat o utilizare mai bună a hranei în cazul consumului acelorași calorii în una sau 2—3 mese pe zi. În funcţie de mărimea raţiei zilnice, se face și repartiția caloriilor pe mese: 15—20% dimineața, 35—40% la prînz, 15—20% seara și 5—10% la cele două gustări (ora 11 și ora 17) din valoarea calorică a raţiei zilnice. Se recomandă respectarea orelor fixe de masă pentru a se crea și întreţine reflexele stimulatorii ale secreţiilor digestive maxime. Ultima masă principală se ia cu cel puţin 2 ore înainte de culcare, pentru a se efectua o digestie în condiţii optime și a se asigura odihna de noapte.

Referitor la modul de eșalonare a preparatelor în cadrul unui meniu se recomandă servirea preparatelor stimulatori ale apetitului la începutul mesei (aperitive, intrări, supe, ciorbe) urmînd ca felul doi să asigure proporţia cea mai mare a aportului caloric al prînzului. La sfîrșitul mesei, se va servi un desert, care poate fi un fruct proaspăt sau un preparat din fructe, care încheie masa și dă senzaţia de saţietate. Nu trebuie să lipsească de la nici o masă salatele pregătite din legume proaspete, care completează aportul de vitamine hidrosolubile necesare.

Nu se va pierde din vedere ambianța în care se servește masa, ca și modul cum sînt prezentate diferitele preparate, fapt deosebit de important în asigurarea unui bun apetit și în întreţinerea și declanșarea secreţiilor digestive.

O dată cu stabilirea alimentaţiei pe baze științifice, cu efectuarea diverselor cercetări în domeniul nutriţiei, au început să se studieze și diversele tehnici folosite la prepararea alimentelor, în strînsă corelaţie cu influenţa lor asupra calităţilor nutritive ale alimentelor și cu efectul lor asupra stării de sănătate a individului. Astfel a luat naștere știința numită *gastrotehnie,* care studiază toate transformările suferite de alimente în cursul preparării lor prin diverse tehnici culinare, precum și influenţa acestor transformări asupra stării de sănătate.

Gastrotehnia are anumite principii generale, valabile indiferent de felul de viaţă, de tipul de civilizaţie, de tradiţiile culinare ale individului. Pe lîngă acestea există însă și anumite particularităţi (în legătură cu factorii amintiţi) pentru diverse grupe de populaţii în strînsă corelaţie cu tradiţiile lor, care se transmit din generaţie în generaţie și care pot fi respectate în măsura în care nu influenţează în mod negativ principiile alimentaţiei raţionale.

Gastrotehnia modernă face o îmbinare între tradiţiile culinare ale unei populaţii și principiile alimentaţiei raţionale, găsind astfel soluţii pentru obținerea unor preparate care să aibă un gust tot atît de plăcut ca cele originale, dar cărora să le lipsească efectele nocive asupra organismului. Uneori, aceasta se realizează înlocuind o tehnică de gastrotehnie cu alta, (de ex. prăjirea cu frigerea, coacerea ș.a.); alteori, se folosesc unele mijloace moderne care realizează același lucru (de ex. prăjirea fără grăsime în tigaie cu teflon).

Un principiu al gastrotehniei în alimentația rațională este acela de a realiza o conservare maximă a componentelor nutritive ale alimentelor. Pentru obținerea acestui deziderat au fost concepute noi tehnici și modalități de tratare a alimentelor. Un exemplu în acest sens este fierberea în aburi sau sub presiune care, scurtînd timpul de fierbere, duce la reducerea pierderilor de factori nutritivi termosensibili. O metodă recentă de tratare a alimentelor cu ajutorul microundelor realizează o creștere a temperaturii în interiorul preparatului cu transformarea lui într-un timp extrem de scurt, realizînd o scădere extrem de mică (practic nulă) a componentelor nutritive. Sînt în curs de perfectare și alte metode care să realizeze preparate cu gust deosebit și în același timp lipsite de nocivitate pentru om.

DIETOTERAPIE

Tratamentul dietetic al bolilor s-a dezvoltat în paralel cu cunoștințele despre alimente, biochimia lor, rolul în fiziologie, în metabolismul intermediar, în paralel cu dezvoltarea întregii medicini. Sub un anumit aspect, istoria dezvoltării dietoterapiei este de fapt istoria dezvoltării științelor biologice a cunoștințelor despre om și mediul care îl înconjoară (8).

Ca orice știință, și dietetica a cunoscut perioade lungi de erori pe o tradiție empirică. „Regimul recomandat azi pentru vindecarea ulcerului — spunea Guttman — este identic cu cel prescris experimental la cobai pentru ca acesta să facă ulcer“ iar Kasper — în 1969 — afirma că manualele de dietetică ar putea fi mai degrabă clasate după țările lor de origine decît după afecțiunile pe care le tratează. Aceste erori s-au datorat în primul rînd necunoașterii metabolismului intermediar și reacțiilor pe care organismul le are la schimbările de regim alimentar.

Un exemplu tipic în această privință îl reprezintă variația în decursul timpului a cantității de proteine propuse în regimul cirozei hepatice, de la restricția completă (sfîrșitul sec. XIX) care grăbea de fapt moartea bolnavilor, pînă la excesul de proteine (regimul propus de Patek și Post în 1941 cu 200—300 g proteine/zi), care poate fi uneori nociv, producînd encefalopatie hepatică. Opinii acceptate actualmente de majoritatea cercetătorilor consideră că un regim echilibrat în factori nutritivi și nuanțat după stadiul evolutiv al cirozei, cu excluderea obligatorie a sodiului în formele decompensate, este cel care dă rezultatele cele mai bune (5).

Exemplul citat este semnificativ prin rezultatele sale negative: la fel de negativă este și introducerea unei diete în raport numai cu organul bolnav (stomac, intestin, ficat etc.) fără a ține seama de întregul organism. *Alimentația dietetică trebuie să fie considerată ca o alimentație rațională normală în raport de sex, vîrstă, muncă etc., modificată fie prin procedee tehnologice adecvate, fie prin adăugarea sau suprimarea* *anumitor alimente în raport de boala respectivă, cu scopul de a obţine un echilibru nutriţional perfect al organismului suferind şi o ameliorare sau vindecare a bolii.*

Regimul alimentar deţine un rol principal în terapia a numeroase afecţiuni. Modificările în dietă influenţează schimburile metabolice care contribuie la menţinerea echilibrului nutriţional. Astfel alcătuit, regimul alimentar reuşeşte să contracareze tulburările induse de factorii patologici. Dietele care răspund unor astfel de deziderate sînt de fapt intervenţii biochimice, care urmăresc ameliorarea tulburărilor moştenite sau căpătate.

Cîteva exemple sînt suficiente pentru a demonstra posibilităţile unor astfel de regimuri alimentare (6; 12).

Dietoterapia diabetul zaharat, după ce a traversat şi perioadele empirice ale necunoaşterii metabolismului intermediar, cu consecinţe nefaste pentru bolnavi, fixează în prezent o serie de jaloane bine fundamentate ştiinţific, cu rol determinant în evoluţia ulterioară a bolii.

Dieta diabeticului trebuie să asigure schimburile metabolice normale. Se va ţine seama de faptul că insulina poate fi substituită, însă în nici un caz nu poate fi refăcut mecanismul său de secreţie. De aceea, regimul alimentar deţine un rol deosebit, indiferent care ar fi mijlocul terapeutic adăugat prin care se obţine echilibrarea diabetului.

Tratamentul obezităţii este, în ultimă analiză şi independent de controverse relativ la etiologia afecţiunii, o problemă de bilanţ. Un bilanţ caloric pozitiv va conduce la o creştere în greutate.

Dieta preconizată azi de majoritatea autorilor, ca şi de noi, este săracă în calorii — 600—1 200 calorii/zi — printr-o reducere a glucidelor şi lipidelor şi printr-o creştere a ponderii legumelor şi fructelor în alimentaţia zilnică a acestor bolnavi (10).

Metabolismul proteinelor poate fi influenţat de regimul alimentar. Cercetări recente au demonstrat că prin combinarea unor proteine vegetale se ajunge la reunirea totalităţii aminoacizilor esenţiali în aceleaşi proporţii ca în proteinele animale. Această observaţie nu constituie o noutate. Chinezii o aplică de secole (9).

Cercetările lui Kofranzi (1976) au demonstrat că anumite combinaţii de proteine pot avea o valoare biologică mare, ceea ce poate permite în cazuri speciale (de ex. insuficienţa renală cronică) reducerea cantitativă a proteinelor fără a afecta echilibrul nutriţional. Astfel amestecul de proteine de ou şi cartofi sau proteine de lapte şi grîu a putut asigura un bilanţ azotat echilibrat numai cu un aport zilnic de 0,30—0,40 g proteine/kgcorp greutate. Prin administrarea unei astfel de diete, Kluthe (1977) a prelungit de 8—10 ori media de viaţă a insuficienţei renale cronice (9).

Un exemplu de intervenţie biochimică directă este oferit de regimul indicat în anumite tulburări cronice de resorbţie a lipidelor din intestin, cum sînt: maldigestia prin insuficienţă pancreatică sau colestază intra- şi extrahepatică; malabsorbţia datorită disfuncţiei mucoasei intestinale şi blocajul sistemului limfatic intestinal.

Aceste tulburări se însoţesc de fenomene de subnutriţie mai mult sau mai puţin grave. Cunoscîndu-se că resorbţia limfatică este necesară numai pentru acizii graşi cu lanţ lung (10—20 atomi de carbon) s-au folosit în alimentaţia acestor bolnavi acizi graşi cu lanţ mediu (8—12 atomi carbon), care se resorb normal fiind transportaţi pe cale portă la ficat.

Un alt exemplu îl reprezintă dieta în dislipidemii. Diagnosticul biochimic corect al tipurilor de dislipidemie ca și cunoașterea fiziopatologiei tulburărilor din HLP permit intervenția terapeutică printr-un regim alimentar diferențiat și eficace (7).

Așa cum se vede în tabelul XIII.2 (7; 9) fiecare HLP are propriul său regim:

Tabelul XIII.2

Tip HLP	Aport alimentar în:				Observații
	Calorii	Proteine	Glucide	Lipide	
I	normal sau redus	normal	normal	redus	bogat în vitamina A
II a	normal sau redus	normal	normal sau redus	redus	sărac în colesterol
II b	normal sau redus	normal	normal sau redus	redus	
III	normal sau redus	normal	normal sau redus	redus	
IV	normal sau redus	normal	redus	normal	
V	redus	normal	redus	redus	

Legat de cele discutate mai sus se pune și problema regimului alimentar în prevenirea aterosclerozei (ATS), în care alimentația poate constitui un factor de risc important.

Aplicarea regimului alimentar cu scop antiaterogen a debutat prin tentativele de combatere a dislipidemiilor la propunerea lui Kinsell (1961), Keys (1963), Ahrens (1957) ș.a. Keys este cel care a observat paralelismul dintre incidența bolii coronariene și hipercolesterolemie. Cercetările ulterioare ale școlii de la Frammingham (1971) confirmă această ipoteză. Între hipercolesterolemie și alimentația bogată în grăsimi animale s-a stabilit rapid o strînsă legătură (1). La populațiile cu un regim la care grăsimea depășea 35—40% din cantitatea calorică globală, incidența hipercolesterolemiei și, legat de ea a infarctului miocardic, este mult mai crescută. Ahrens (1957) este cel care stabilește rolul hipocolesterolemiant al grăsimilor vegetale bogate în acizi grași nesaturați. De aici, concluzia optimistă a unei diete săracă în acizi grași saturați și bogată în grăsimi nesaturate, în combaterea aterosclerozei. Cercetări ulterioare infirmă astfel de atitudini simpliste. Mai mult, cercetători ca Ederer (2) constată moartea prin cancer la 2 din 5 cazuri cu regim bogat în acizi grași nesaturați, fapt demonstrat experimental de P. Gyorgy încă din 1970.

Din numeroasele cercetări începute cu 25 de ani în urmă privind aplicarea unui regim alimentar cu scop antiaterogen a reieșit concluzia că o alimentație echilibrată, în care cantitatea de acizi grași saturați este în proporție egală cu cea a acizilor grași nesaturați și care în totalitate să nu depășească 30% din valoarea calorică totală, trebuie să fie adoptată pentru prevenirea aterosclerozei și folosită toată viața. La aceasta trebuie adăugat că sursa de trigliceride fiind glucidele rafinate acestea trebuie excluse sau mult scăzute în alimentația omului sănătos.

Un subiect care suscită un interes deosebit în ultimul timp este acela al rolului fibrelor (celulozelor) din alimente în prevenirea anumitor maladii. Fibrele sînt părți constituente ale alimentelor de origine vegetală, nedigerabile în tubul digestiv al omului (de ex.: celuloza, hemiceluloza, pectinele, guinele, lignina etc.). Cerealele sînt bogate în hemiceluloze și pentozani, în timp ce fructele și legumele conțin mai ales celuloză și pectine. Cantitățile de fibre ingerate și eliminate în stare brută sînt moderate în țările occidentale (4—8 g/zi în Anglia, și S.U.A.; 8—11 g în Franța) comparativ cu țările africane sau subdezvoltate unde cantitatea de fibre ingerate atinge 70—80 g zilnic (13). În România, valorile ajung la 25—35 g fibre în stare brută în mediul urban și în jur de 50 g în mediul rural (9). În țările cu standard de viață ridicat, cantitatea de alimente provenite din cereale tinde să se reducă. Consumul de fructe și legume nu reușește să supleeze absența calitativă a hemicelulozei și pentozanilor proveniți din cereale (Heaton, 1974).

Timp de mii de ani alimentația omului a fost bogată în vegetale. Schimbările de regim sînt destul de recente. Abundența de proteine animale, de grăsimi, de glucide rafinate și reducerea reziduului alimentar ar dezechilibra atît tranzitul, cît și tonicitatea peretelui muscular al colonului. Fibrele accelerează tranzitul intestinal reducînd astfel timpul de contact cu mucoasa colică a substanțelor provenite din alimentație, dintre care unele sînt cancerigene. Ne referim astfel la degradarea, sub influența bacteriilor anaerobe, a steroizilor biliari (acid colic, dezoxicolic, chenodezoxicolic, litocolic), și a steroizilor neutri (coprostanol, coprostanon) și transformările lor în produși asemănători hidrocarburilor policiclice carcinogene (cum ar fi 20-metil-colantrenul, care determină o accelerare a dezvoltării formațiunilor tumorale). Cantitatea de dezoxicolat (puternic cancerigen) formată în colon sub influența 7-deshidroxilazei bacteriene, diminuă cu atît mai mult cu cît regimul este mai bogat în fibre. Chiar cantitatea de colesterol plasmatic scade sub influența unui astfel de regim (13).

Reducerea fibrelor din alimentație, și mai ales a celor cerealiere, a fost incriminată în creșterea frecvenței colopatiilor ca: polipoze, diverticuloze, constipații.

Ea ar putea explica de asemenea marea frecvență a cancerului de colon (2,5—3,5% din mortalitatea generală) în țări ca Franța, Anglia, S.U.A., în timp ce în America de Sud, Africa, Asia, afecțiunea este extrem de rară (13). Și în România unde consumul de cereale este mare, această maladie are o incidență redusă.

Regimul alimentar se adresează organismului în totalitatea sa și nu organelor izolate. El nu va putea corecta tarele congenitale sau dobîndite decît menținînd echilibrul general al factorilor nutriționali.

În concluzie, dietoterapia trebuie să respecte unele principii generale:

1. Dieta — preventivă sau curativă — trebuie să fie conformă cu principiile alimentației raționale.

2. Dieta se va adapta obiceiurilor și preferințelor alimentare ale individului sau unei populații și va ține seama de interrelațiile dintre om și mediul ambiant.

3. În prescrierea unei diete se va ține seama de toți factorii de comportament (starea emoțională, culturală, socială, profesională etc.). O dietă incorect adaptată va avea repercursiuni negative asupra personalității pacientului.

4. Tulburările nutriționale și metabolice ce întovărășesc boala de bază vor fi tratate concomitent cu aceasta.

5. Prepararea alimentelor va fi făcută cît mai simplu, fără a se renunța însă la rafinamentele gustative. Se va exclude tot ce este nociv în gastrotehnie, fără însă a se prepara o mîncare fără gust. Dietoterapia nu trebuie să suprime plăcerea de a mînca și nici obiceiurile alimentare, cînd acestea nu sînt nocive. Este greșit să se considere că numai satisfacerea nevoilor naturale este obligația dietoterapiei.

Cu toate progresele făcute în ultimul timp în domeniul nutriției, alimentației raționale, a dieteticii, nu trebuie uitat că actul alimentar este un act psiho-social. Omul nu mănîncă numai fiindcă are nevoie de hrană pentru a trăi. El nu este și nu va fi niciodată satisfăcut de un amestec oarecare de alimente. Fiecare om, fiecare familie, fiecare societate, am putea spune fiecare epocă istorică, are sau a avut tipul său de alimentație. Între om și alimentația sa, a familiei sale, a poporului său, există o relație dinamică, uneori mult mai profundă decît am dori-o. Obiceiuri și gusturi alimentare transmise prin tradiție sînt uneori aproape imposibil de schimbat într-o singură generație. Hipocrat, atunci cînd spunea „este preferabil un regim necorespunzător decît o schimbare bruscă a alimentației“ a sesizat tocmai aceste obiceiuri alimentare ale epocii în directă legătură cu conformația psihică a omului și cu mediul geografic. Un exemplu negativ îl constituie schimbarea bruscă a obiceiurilor alimentare din unele țări industrializate, care a provocat un dezechilibru social și cultural.

Alimentul constituie pentru om nu numai substratul vieții, ci și un simbol în care sînt cuprinse obiceiurile și educația lui. De aceea ar fi greșit să considerăm comportamentul alimentar al omului ca un simplu rezultat al reacțiilor sale fiziologice (contracții gastrice datorită hipoglicemiei de foame etc.). Oricare ar fi acțiunea hipoglicemiei ea poate să nu declanșeze apetitul dacă starea psihică nu o permite.

Ritmurile alimentare zilnice nu sînt declanșate direct de nevoile organice, deoarece organismul nu utilizează imediat și direct ceea ce mănîncă. Alimentația ritmică servește la întreținerea unei rezerve hepatoadipoase, la determinarea nivelului masei active, produce modificări circulatorii, hormonale și nervoase. De aceea ritmul de alimentație are un rol deosebit în eficiența alimentației raționale și dietetice.

Actul alimentar nu poate fi privit deci la om numai prin prisma satisfacerii unor nevoi nutritive. *În spatele cuvîntului „a mînca“ este omul care mănîncă.* Și omul trebuie privit ca o ființă care pe lîngă cunoștințele logice, obiective, prezintă și o conformație spirituală legată de afectivitatea și educația sa. Se poate spune, avînd în vedere tocmai aceste lucruri, că „pîinea înseamnă mai mult decît gustul pîinii“. *Inseamnă în plus senzația de mulțumire, de afecțiune, de emoție a omului care, uneori fără* *să vrea, vede în aceasta un act sacru cu rădăcini în trecutul său și al neamului din care face parte.* Este un fapt de care noi, nutriționiștii, trebuie să ținem seama totdeauna atunci cînd vrem să schimbăm alimentația unui individ, a unei familii sau a unei întregi populații.

De aceea cunoștințele corecte, nutriționale ale masei largi a populației nu sînt suficiente pentru a schimba unele obiceiuri alimentare. Faptul că se știe că sarmalele reîncălzite dăunează sănătății (ca și rîntașurile sau ceapa prăjită) nu este suficient să convingă omul să nu le mai mănînce. Deși știm precis că fumatul poate provoca cancer pulmonar, numărul fumătorilor nu numai că nu a scăzut, ci a crescut în lumea întreagă într-un ritm îngrijorător. De aceea, orice modificare în alimentația recomandată de medic este greu suportată cînd contravine unor obiceiuri alimentare. Și nici cultura, nici știința nu pot înlătura dintr-o dată aceste obiceiuri alimentare înrădăcinate profund în subconștientul omului.

Aceasta nu înseamnă că trebuie să dezarmăm. Schimbările nutriționale pot fi acceptate treptat de către om dacă vom reuși să-l convingem că trebuie să le facă. Adaptabilitatea omului este foarte mare. Se cunoaște că o anumită alimentație favorizează inducția anumitor enzime în procesul de digestie, asimilare, metabolism intermediar, dezavantajînd alte enzime. O schimbare treptată a obiceiurilor alimentare poate schimba aceste sisteme enzimatice, activînd pe cele dezavantajate anterior. Utilizarea în starea de sănătate a acestui proces treptat de adaptare a dat rezultate certe, care ulterior au putut fi perpetuate.

Recunoașterea unui astfel de principiu biologic ne face să înțelegem rolul social al nutriționistului în adoptarea unei alimentații raționale de către o populație, alimentație rațională care să preschimbe trepat obiceiurile alimentare necorespunzătoare, precum și posibilitățile pe care le are în introducerea unei dietoterapii corespunzătoare.

BIBLIOGRAFIE — Principii ale alimentației raționale, profilactice și curative

1. **Cloarec M.** — Lipides et athérosclerose. E. L. Servier, Orléans, 1977.
2. **Ederer F., Leren P., Turpfeinen O.** — Cancer among men on cholesterol lowering diets: experience from five clinical diets, Lâncet, 1974, ii, 203.
3. **Fredrickson S., Levy I., Less I.** — Fat transport in lipoproteins. An integrated approach in mechanisms and disorders, New Engl. J. Med., 1967, 276, 34.
4. **Kummerow A., Cho B., Huang T.** — Additive risk factors in atherosclerosis, Am. J. Clin. Nutr., 1976, 29, 579.
5. **Mincu I.** — Tratat de dietetică, Ed. Medicală, București, 1974.
6. **Mincu I.** — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, București, 1977.
7. **Mincu I., Hâncu N.** — Dislipidemiile, vol. I, Ed. Medicală, București, 1977.
8. **Mincu I.** — La diétotherapie. Conceptions actuelles, Rev. Roum. Med. Int., 1980, 18, 3.
9. **Mincu I.** — Probleme actuale ale alimentației, Acta Diabet. Rom., 1978, 4, 5.
10. **Mincu I., Hâncu N.** — Dislipidemiile, vol. II, Ed. Medicală, București, 1982.
11. **Myant B., Mitropoulos A.** — Cholesterol-7-alpha-hydroxilase, J. Lipid. Res., 1977, 18, 135.
12. **Oberdisse K.** Die dietethische Behandlung des Diabetes mellitus, Springer, Berlin, 1977.
13. **Quintrec Y.** — Les fibres alimentaires, Gastroenterologie, 1978, 28, 4199.
14. **Vergroesen A.** — The role fats in human nutrition, Academic Press, New-York, 1975.

CAPITOLUL XIV

ELEMENTE DE DIETOTERAPIE. TABELE CU REGIMURI ALIMENTARE PE GRUPE DE AFECȚIUNI

Tabelul XIV.1

Regim complet, rațional, de cruțare

Scopul prescrierii: — profilactic sau curativ
Caracteristicile dietei:
  — Normocaloric (25—30 cal./kgcorp)
  — Normoprotidic (1—1,5 g/kgcorp)
  — Normoglucidic (4—6 g/kgcorp)
  — Normolipidic (1,5—2 g/kgcorp)
Lapte și produse lactate: — Permise toate.
Carne și pește:
  — Carne (200 g/zi); mezeluri; conserve de carne;
  — Orice fel de pește.
Ouă: — Permise toate fără abuz (excepție cele prăjite).
Pîine: — Intermediară.
Făinoase: — Permise toate cu moderație.
Legume: — Permise toate (mai ales ca salate de crudități).
Fructe: — Permise toate (crude, bine pîrguite).
Dulciuri: — Permise cu moderație.
Grăsimi: — Neprăjite (1/2 animale și 1/2 vegetale).
Băuturi: — Permise toate (cu excepția celor alcoolice).
Sodiu: — În cantitate normală (3,2—6 g Na sau 8—15 g NaCl)*.
Vitamine: — Din: lapte, carne, ouă, pîine, fructe și legume.
Condimente:
  — Permise toate (cele aromate).
  — În cantitate mică (cele puternic excitante).
Gustări: — Permise toate (nu exagerat sărate, piperate, usturoiate).
Supe: — Permise toate (cu excepția celor cu rîntaș).
Sosuri: — Permise preparate dietetic (fără rîntaș și ceapă prăjită).
Orar mese: — 5 mese pe zi.
Indicații speciale:
  — Echilibru al factorilor nutritivi
  — Gastrotehnie corectă (pentru a nu altera valoarea nutritivă a alimentelor și a le face mai ușor digerabile).

---

* 1 g NaCl are 0,4 g Na
1 g Na corespunde la 2,5 g NaCl

Tabelul XIV.2

Regim hidric şi semilichid (reanimare)

Stadiul evolutiv al bolii: — Acut
Scopul prescrierii:
- Hidratare
- Combaterea acidozei
- Evitarea hipoglicemiei

Caracteristicile dietei:
- Hipocaloric
- Hipoglucidic
- Fără proteine
- Fără lipide

Lapte şi produse lactate: —
Carne şi peşte: —
Ouă: —
Pîine: —
Făinoase: —
Legume: — Permise numai ca sucuri şi supe limpezi de legume.
Fructe: — Permise numai ca sucuri de fructe.
Dulciuri: — Uneori zahăr la ceai (cîntărit).
Grăsimi: —
Băuturi:
- Ceaiuri (îndulcite cu zahărul cîntărit sau neîndulcite).
- Sucuri de fructe, citronade, oranjade.
- Sucuri de legume.

Sodiu: —
Vitamine: — Din sucurile de legume şi fructe.
Condimente: —
Gustări: —
Supe: — Supă limpede de legume; supă limpede+griş; supă limpede+pireu de cartofi (toate cu HC cîntărite).
Sosuri: —
Orar mese: — Mese cît mai dese.

Tabelul XIV.3

Regim pentru: gastrita acută
boala ulceroasă — puseu acut
primele zile după hemoragie digestivă

Stadiul evolutiv al bolii: — Acut (stadiul I) — primele 5—7 zile
Scopul prescrierii: — Cruţare maximă a stomacului cu evitarea excitanţilor: mecanici, chimici, termici
Caracteristicile dietei:
- Hipocaloric
- Hipoglucidic
- Normo(hipo)protidic
- Normo(hipo)lipidic

Lapte şi produse lactate: — Lapte 1 500—2 000 ml/24 ore.
Carne şi peşte: —
Ouă: —
Pîine: —
Făinoase: —
Legume: —
Fructe: —

Dulciuri: — 30—40 g zahăr.
Grăsimi: — Uneori, frişcă sau smîntînă.
Băuturi: — Lapte; ceaiuri neastringente; ape alcaline.

Sodiu:
- Din lapte (0,75—1 g Na/24 ore)
- Din apele alcaline.

Vitamine: — Se vor administra parenteral.
Condimente: —
Gustări: —
Supe: — De legume, filtrate.
Sosuri: —
Orar mese: — Ziua la 2 ore; noaptea la 4 ore.
Indicaţii speciale: — Uneori, se preferă: 1 000 ml lapte+250 g smîntînă (sau frişcă) +(30—40 g) zahăr.

Tabelul XIV.4

Regim pentru: gastrita cronică hiperacidă, boala ulceroasă — stadiul cronic

Stadiul evolutiv al bolii: — Cronic
Scopul prescrierii: — Dietă completă (cu respectarea cruţării mecanice, chimice, termice)
Caracteristicile dietei:
- Normo(hiper)caloric
- Normo(hiper)protidic
- Normolipidic
- Normo (hiper) glucidic (din făinoase)

Lapte şi produse lactate:
- Lapte 1 000 ml/24 ore.
- Brînză de vaci; caş; urdă; telemea desărată; schweitzer.

Carne şi peşte:
- 100—150 g carne slabă, tocată, rasol, grătar, înăbuşită.
- 200 g peşte alb fiert.

Ouă: — În sufleuri, budinci, omletă la aburi; ouă moi cleioase, spume de albuş.
Pîine: — 100 g albă, rece.
Făinoase:
- Chisel cu lapte; griş, orez, tăiţei (ca budinci, spume, terciuri).
- Chisel din sucuri de fructe dulci.

Legume:
- În supe-creme de legume; în piureuri, sufleuri;
- Cartofi copţi;
- Legume fierte (soteuri).

Fructe: — Gelatine din sucuri de fructe; fructe coapte; spume din fructe; mereng.
Dulciuri: — Lapte de pasăre; ecler; tartă; pandişpan; papanaşi; savarină; bezele.
Grăsimi: — Unt; smîntînă; frişcă; ulei.
Băuturi: — Lapte, ceaiuri de plante; ceai de măceş; ape alcaline.
Sodiu: — Normal.
Vitamine: — Din lapte, ouă, sucuri de fructe, sucuri de legume, ceai de măceş.
Condimente: — Vanilină.
Gustări:
- Diferite brînzeturi.
- Cartofi copţi cu unt.

Supe: — Supe-creme de legume; supe de făinoase; supă de franzelă.
Sosuri: — Sos alb dietetic; sos de legume (pasate); sos cu smîntînă; puţină maioneză.
Orar mese: — 5—6 mese pe zi.
Indicaţii speciale: — Dieta se va menţine cel puţin 1 an de la puseul acut.

Tabelul XIV.5

Regim pentru: **gastrita hipo- sau anacidă cu diaree**
enterocolitele acute*
dispepsiile de fermentație cu diaree

Stadiul evolutiv al bolii: — Acut (diaree, după 24 ore de dietă hidrică, 3—5 zile)

Scopul prescrierii:
- Cruțare maximă mecanică cu păstrarea excitanților chimici, nenocivi, pentru o digestie ușoară
- Hiposensibilizare
- Corectarea tulburărilor hidroelectrolitice

Caracteristicile dietei:
- Hipocaloric
- Hiperprotidic
- Hipolipidic
- Hipoglucidic

Lapte și produse lactate:
- Brînză de vaci (stoarsă de zer); telemea desărată.
- Iaurt.

Carne și pește:
- 150 g/zi friptă; perișoare sau chiftele fierte în aburi.
- Pește rasol; pește în aspic.

Ouă: —
Pîine: — 100 g albă, prăjită; pesmeți uscați.
Făinoase: — În supele-creme; terciuri; sufleuri cu brînză sau carne.
Legume: — Morcovi, dovlecei, cartofi (fierte, cu supe limpezi, cu adaus de făinoase).
Fructe: — Sub formă de chisel din sucuri de fructe bogate în tanin (mure, afine, coarne).
Dulciuri: — Chisel de cacao cu apă; chisel din sucuri de fructe cu tanin; peltea de gutui.
Grăsimi: —
Băuturi: — Ceaiuri calde (mentă, mușețel); apă de orez.
Sodiu: — normal.
Vitamine: — Din sucuri de fructe; ceai de măceș; decoct de tărîțe.
Condimente: —
Gustări: —
Supe: — Supe limpezi de morcovi; supe-creme de orez; supe mucilaginoase din griș.
Sosuri: —
Orar mese: — 5 mese pe zi (mici ca volum).

---

* In enterocolita acută (primele 24—48 de ore):
— regim hidric (ceai de mentă, apă de orez) îndulcit cu zaharină, cald.

Tabelul XIV.6

Regim pentru: **gastrita cronică hipo- sau anacidă**
enterocolita cronică
dispepsiile de fermentație
sindroame enterale inflamatorii
(malabsorbție)

Stadiul evolutiv al bolii: — Cronic

Scopul prescrierii:
- Cruțarea mecanică a stomacului și intestinului
- Micșorarea proceselor de fermentație (reducerea glucidelor)
- Se exclude celuloza grosolană

Caracteristicile dietei:
- Normocaloric
- Hiperprotidic

— Hipolipidic
— Normoglucidic

Lapte și produse lactate: — Laptele numai în preparate (uneori îndoit cu apă); iaurt proaspăt; brînză de vaci (stoarsă); telemea, cașcaval proaspăt, caș, schweitzer.

Carne și pește:
— Carne (friptă, fiartă, tocată, înăbușită, la cuptor — fără coajă).
— Pește rasol, pește în pergament.

Ouă: — În preparate; spume de albuș.

Pîine: — Albă, prăjită.

Făinoase: — Se vor da limitat; în sufleuri, budinci, aluaturi (fără drojdie, fără foietaje).

Legume:
— Se vor da fierte, pasate; piureuri. sufleuri.
— Cartofii se permit limitat.
— Se exclud leguminoasele.

Fructe: — Gelatine din sucuri; chisel din sucuri; piureuri de fructe; fructe coapte; mussli (cu albuș de ou).

Dulciuri: — Gelatine; chisel; biscuiți uscați; pișcoturi de șampanie; tartă; ecler; peltea de gutui.

Grăsimi: — 30 g unt; ulei fiert.

Băuturi: — Ceaiuri (mentă, mușețel); cafea neagră slabă, cacao; ceai cu lapte (dacă se suportă).

Sodiu: — Normal.

Vitamine: — Din sucuri de fructe; ceai de măceș; decoct de tărîțe; citronade, oranjade.

Condimente: — Cimbru, dafin, verdețuri aromate, vanilie, scorțișoară.

Gustări: — Brînzeturi nefermentate; șuncă; mușchi țigănesc; carne fiartă; pateu dietetic (carne fiartă tocată).

Supe: — Supe-creme de legume; borș de legume; supe slabe de carne; borș de carne.

Sosuri: — Sosuri de zeamă de carne, fără picante iritante, fără rîntaș (preparate dietetic).

Orar mese: — 5 mese pe zi (mici ca volum).

Indicații speciale: — Se preferă proteinele din carne; supa de carne; brînza telemea.

Tabelul XIV.7

Regim pentru: **colecistitele subacute***
colestaza intrahepatică intermitentă
(prin colangită)
diskineziile hipertone, hiperkinetice

Stadiul evolutiv al bolii: — Subacut (repaus relativ)

Scopul prescrierii:
— Combaterea inflamației
— Corectarea stărilor diskinetice concomitente (prin punerea în repaus a căilor biliare)

Caracteristicile dietei:
— Hipocaloric (moderat)
— Normoprotidic
— Hipolipidic
— Normoglucidic

Lapte și produse lactate: — Iaurt; brînză de vaci; caș; urdă.

Carne și pește:
— 100 g rasol (pasăre, pui, vițel) sau tocată, fiartă la aburi.
— Pește slab alb (rasol).

Ouă: — Albușul (în preparate); spume de albuș cu zahăr; bezele.

Pîine: — Albă, prăjită.

Făinoase: — Spume cu lapte și apă din griș, orez, tăiței; chisel; terciuri; sufleuri cu albuș.

---

* In puseu acut (colică, febră): 24 ore dietă hidrozaharată, limonade, siropuri, ceaiuri, bulion de legume și la 48 ore — mucilagii din făinoase, pîine prăjită.

Legume: — Supe-creme; piureuri, soteuri, budinci din pireuri de legume; cartofi copți.
Fructe: — Gelatine din sucuri; piureuri din fructe coapte; fructe cu spumă de albuș; compot pasat.
Dulciuri: — Gelatine, chiseluri; spume de griș cu lapte (îndoit cu apă); bezele; biscuiți de albuș.
Grăsimi: — 20 g unt.
Băuturi: — Ceaiuri calde (mușețel, sunătoare, măceș) după mesele principale, citronade cu apă.
Sodiu: — Pînă la 2,4 g Na/zi.
Vitamine: — Din citronade cu apă, ceaiuri de măceș, decoct de tărîțe.
Condimente: — Vanilie, coajă de lămîie.
Gustări: — Brînzeturi nefermentate.
Supe: — Supe de legume acrite cu lămîie; supe de făinoase; supe de cartofi, supe de suc de roșii.
Sosuri: — Sos de roșii; sos cu iaurt.
Orar mese: — 6—8 mese pe zi.

Tabelul XIV.8

Regim pentru: colecistite cronice

Stadiul evolutiv al bolii: — Cronic
Scopul prescrierii:
- Asigurarea unei stări de nutriție adecvate
- Stimularea funcțiilor biliare
- Evitarea noxelor hepatoveziculare

Caracteristicile dietei:
- Normo(hipo)caloric*
- Normoprotidic
- Normo(hipo)lipidic
- Normoglucidic

Lapte și produse lactate: — Lapte bătut; iaurt, brînzeturi nefermentate.
Carne și pește:
- Carne slabă (fiartă, friptă, tocată, cuptor, fără coajă).
- Pește alb slab (rasol, fript).

Ouă: — În preparate (sufleuri, budinci, papanași); omletă la aburi; cremă de ou la ceașcă; ou moale.
Pîine: — Albă sau intermediară (rece sau prăjită).
Făinoase: — Rafinate (de preferință cu lapte sau budinci).
Legume: — Permise toate cu excepția celor cu celuloză grosolană (ridichi, castraveți, gulii, varză, ceapă).
Fructe: — Permise după toleranță (bine pîrguite, fără coajă).
Dulciuri:
- Peltea, marmeladă, gelatine.
- Aluat fiert, tartă.
- Interzise: aluaturile calde dospite, foietajele cu nuci sau migdale.

Grăsimi: — 10 g unt, 30 g ulei.
Băuturi: — Ceaiuri; lapte tăiat cu ceai; sucuri de fructe și de legume; citronade, oranjade.
Sodiu: — Normal.
Vitamine: — Din fructe crude, sucuri de fructe și de legume, salate, pîine.
Condimente: — Cimbru, tarhon, dafin; verdețuri, vanilie, scorțișoară.
Gustări: — Brînzeturi nefermentate; tartină cu șuncă slabă; pateu dietetic.
Supe: — Supe-creme de legume; supe de făinoase; supe slabe de carne; supe de roșii, borș rusesc; borș de sfeclă.
Sosuri: — Toate sosurile dietetice (fără rîntaș, cu ceapă prăjită), fără prăjeli.
Orar mese: — 5 mese pe zi.

---

* În raport cu starea de nutriție.

Tabelul XIV.9

Regim pentru: ciroza decompensată (cu ascită, edeme)

Stadiul evolutiv al bolii: — Decompensat (vascular, parenchimatos)
Scopul prescrierii: — Compensare vasculară și parenchimatoasă
Caracteristicile dietei:
- — Hipercaloric
- — Normo(hipo)protidic
- — Normo(hiper)glucidic
- — Normo(hiper)lipidic (moderat)

Lapte și produse lactate: — Lapte desodat; brînză desodată; brînză de vaci (spălată de zer).
Carne și pește*:
- — 100 g/zi (fiartă apoi friptă); tocătură dietetică.
- — Se exclud: vițelul, mielul, viscerele.

Ouă: — Un ou pe zi (sau la 2 zile) ca omletă dietetică sau în preparate.
Pîine: — Albă, fără sare.
Făinoase: — Toate ca budinci, terciuri, sufleuri (cu lapte desodat, în limita sodiului permis).
Legume: — Permise toate, cu excepția celor cu celuloza grosolană, a celor bogate în Na și a leguminoaselor (sub formă de piureuri, soteuri, sufleuri); cartofii sub 200 g.
Fructe: — Proaspete, bine pîrguite; se dau: coapte; piureuri; în spume; gelatine; compot pasat; nu se dau fructe uscate.
Dulciuri: — Făinoase cu lapte; aluaturi fierte de casă (exceptînd pe cele cu bicarbonat); bezele; patiserie; biscuiți, bomboane fără ciocolată.
Grăsimi: — 50 g ulei; 30 g unt desărat.
Vitamine: — Din fructe crude; sucuri de fructe.
Băuturi:
- — Sucuri de fructe; ape minerale (cu prescripția medicului).
- — Sînt excluse băuturile alcoolice.

Sodiu: — 300—500 mg Na**.
Condimente: — Boia, tarhon, dafin, cimbru, cuișoare, ierburi aromate, vanilie, scorțișoară, lămîie.
Gustări: — Brînză desodată.
Supe: — Supe-creme de legume; supe din făinoase (acrite cu borș sau lămîie; se dă numai 1/2 porție la indicația medicului).
Sosuri: — Toate sosurile dietetice, fără sare.
Orar mese: — 6 mese pe zi (mici ca volum).

---

* Se preferă proteinele lactate celor din carne (care cresc amoniemia).

** Se crește treptat cantitatea de Na, îndată ce se obține compensarea cirozei sau în caz de hiponatremie.

Tabelul XIV.10

Regim pentru: glomerulonefrita acută (diureză peste 1 000 ml/zi)

Stadiul evolutiv al bolii: — Acut
Scopul prescrierii: — Combaterea oliguriei, a retenției azotate, a proteinuriei, a hematuriei, eventual a H.T.A.
Caracteristicile dietei:
- — Normo(hiper)caloric
- — Hipoproteic
- — Hiperglucidic
- — Hiperlipidic (moderat)
- — Bogat în lichide

Lapte și produse lactate:
- — Lapte desodat; brînză de vaci, caș, urdă (în limita Na permis și a proteinelor permise).
- — Brînză desodată.

Carne și pește:
- — Carne (fiartă apoi friptă; cuptor, grătar)
- — Pește de rîu (fiert, apoi fript, cuptor, grătar) toate în limita proteinelor permise.

Ouă: — 1—2 gălbenușuri (ca omletă); în preparate.
Pîine: — Albă, fără sare; intermediară, fără sare.
Făinoase: — Toate ca budinci (cu laptele permis); cu nuci și zahăr.
Legume: — Salate de crudități (bogate în ulei); piureuri; soteuri (cu unt); mîncăruri de legume cu sosuri dietetice.
Fructe: — Fructe crude (ca salate cu frișcă, nuci și zahăr); înghețate; spume; fructe coapte; compoturi.
Dulciuri: — Tăiței, tartă, ecler, savarină, clătite cu dulceață, aluaturi fără sare sau bicarbonat.
Grăsimi: — Unt desărat; ulei; smîntînă; frișcă.
Vitamine: — Din sucuri de fructe, salate, unt, drojdie de bere.
Băuturi: — Sucuri de fructe, ceaiuri (de cozi de cireșe, mătase de porumb, măceș). Se vor da la discreție (dar cu Na calculat).

Sodiu:
- — Inițial regim desodat (24—48 ore)
- — apoi: 300—500 mg Na
- — apoi: conform prescripției medicului.

Condimente: — Permise toate condimentele aromate; interzise piperul, muștarul, usturoiul.
Gustări: — Cartofi copți cu unt.
Supe: — Supe de legume (1/2 porție); supe de făinoase; supe de fructe.
Sosuri: — Permise toate sosurile dietetice, fără sare, aromatizate cu condimentele permise.
Orar mese: — 5—6 mese pe zi.
Indicații speciale: — Primele 48 ore: regim de foame și sete; următoarele 48—72 ore: regim Kempner.

Tabelul XIV.11

Regim pentru: glomerulonefrita cronică (cu sindrom nefrotic — nefroza lipoidică)

Stadiul evolutiv al bolii: — Cronic

Scopul prescrierii:
- — Influențarea procesului inflamator
- — Obținerea unui bilanț azotat pozitiv
- — Menținerea echilibrului hidroelectrolitic

Caracteristicile dietei:
- — Normocaloric
- — Hiperprotidic
- — Normo(hiper)glucidic
- — Hipolipidic
- — Hiposodat (eventual cu restricție hidrică)

Lapte și produse lactate: — Lapte; brînză de vaci; caș; urdă; iaurt (sodate sau desodate, în limita Na permis).

Carne și pește:
- — Carne (fiartă, friptă, la cuptor); chiftele, șnițel.
- — Pește de rîu (rasol, cuptor, grătar).

Ouă: — 1 ou pe zi sau 2 albușuri (omletă).
Pîine: — Albă (fără sare).
Făinoase: — Toate permise (cu lapte, brînză, carne — ca budinci) sau cu unt, zahăr și nuci.

Legume: — Ca salate de crudități; piureuri, soteuri; mîncăruri cu sos; cele bogate în K (cartofi, varză albă).

Fructe: — Fructe crude, salate de fructe coapte; compoturi; gelatine.

Dulciuri: — Aluaturi fără sare și bicarbonat, cu grăsimi puține; făinoase cu lapte, cu fructe, cremă de vanilie; bezele; papanași.

Grăsimi: — Unt 5 g; ulei 15 g.

Băuturi: — Sucuri de fructe; ceaiuri diuretice; lapte desodat (după prescripția medicului).

Sodiu: — 1—3 g (în funcție de edeme).

Condimente: — Permise toate condimentele aromate; interzis piperul.

Vitamine: — Din fructele crude; salate de legume.

Gustări: — Brînză desodată; carne fiartă; cartofi copți; ou moale.

Supe: — Supe de legume; supe de făinoase; supe de fructe; borșuri de legume (cu prescripția medicului).

Sosuri: — Permise toate sosurile dietetice, bine aromate

Orar mese: — 5—6 mese pe zi.

Indicații speciale: — Fără sindrom nefrotic: regim rațional, în funcție de starea evolutivă (H.T.A. sau alte complicații).

Tabelul XIV.12

Regim pentru: insuficiența renală cronică (cu azotemie), tulburări hidroelectrolitice și dezechilibru acidobazic

Stadiul evolutiv al bolii: — Cronic

Scopul prescrierii:

- Reechilibrarea bilanțului azotat
- Reechilibrarea tulburărilor hidroelectrolitice

Caracteristicile dietei:

- Hipercaloric
- Hipoprotidic
- Hiperglucidic
- Hiperlipidic (moderat)
- Eventual cu modificarea aportului hidrosalin

Lapte și produse lactate: — Brînză de vaci; caș; urdă; iaurt (în limita proteinelor permise).

Carne și pește:

- În limita proteinelor permise:
- Carne (fiartă, prăjită); șnițel; mîncăruri de legume cu carne.
- Pește (rasol, fript, cuptor).

Ouă: — Se preferă gălbenușul (albușul în limita proteinelor permise).

Pîine: — Albă.

Făinoase: — Permise toate, cu lapte, brînză, carne (în limita proteinelor permise) sau cu unt, zahăr, nuci.

Legume: — Salate de crudități, pireuri, soteuri, mîncăruri cu sos, budinci.

Fructe: — Fructe crude, în spume, tarte, salate cu zahăr și frișcă; fructe coapte; compoturi.

Dulciuri: — Deserturi cu miere; fructe cu frișcă; marmelade; jeleuri; nuci.

Grăsimi: — Unt; smîntînă; ulei.

Băuturi: — Se dau în raport cu diureza: exclus alcoolul.

Sodiu: — 2—3 g Na (se reduce la 500 mg în caz de edeme).

Vitamine: — Din fructe crude; legume crude; drojdie de bere.

Condimente: — Permise toate condimentele aromate.

Gustări: — Cartofi copți cu unt; crochete de cartofi; fructe cu frișcă; trufe cu unt și zahăr.

Supe: — Supe de legume; supe de făinoase (în limita lichidelor permise).

Sosuri: — Permise toate sosurile dietetice aromate sau picante nenocive (neiritante).

Orar mese: 5—6 mese pe zi.

Indicații speciale:

- În insuficiența renală cu sindrom nefrotic dieta expusă în tabelul XIV.11.
- Cantitatea de proteine este în raport cu azotemia.

Tabelul XIV.13

Regim pentru: diabet zaharat decompensat
(Faza a II-a după comă)

Stadiul evolutiv al bolii: — Acidoză (a 2-a și a 3-a zi după comă)
Scopul prescrierii: — Continuarea reechilibrării metabolice
Caracteristicile dietei:
- Normo(hipo)caloric
- Hipoprotidic
- Hiperglucidic
- Fără lipide

Lapte și derivate: — Lapte (cîntărit) 500 ml.
Carne și pește: —
Ouă: —
Pîine: — Pîine în supă (pe cîntar).
Făinoase: — Griș în zeamă de compot, griș cu lapte; tăieței cu griș în supă.
Legume: — În supe; piureuri de cartofi.
Fructe: — Sucuri de fructe; piureuri de fructe rase; fructe coapte; compot pasat.
Dulciuri: — Gelatine; compoturi, piureuri de fructe.
Grăsimi: —
Băuturi: — Sucuri de fructe și legume; citronade; zeamă de compot; ceaiuri (cu zahăr cîntărit); apă bicarbonatată.
Sodiu: — Conform indicației; potasiu din fructe și legume.
Vitamine: — Din fructele și legumele crude, rase.
Condimente: —
Gustări: — Sucuri sau piureuri de fructe.
Supe: — Supe de legume: supe de griș; supe de fructe; supe de cereale (cîntărite).
Sosuri: —
Orar mese: — Cît mai multe mese.
Indicații speciale:
- Bolnavul se alimentează fracționat.
- Va bea mai mult.
- Cînd este necesar, lichidele se îndulcesc cu zahăr.

Tabelul XIV.14

Regim pentru: diabet zaharat echilibrat (fără complicații)

Stadiul evolutiv al bolii: — Compensat
Scopul prescrierii: — Menținerea echilibrului metabolic
Caracteristicile dietei:
- Normocaloric
- Hiperprotidic
- Hipoglucidic
- Normolipidic

Lapte și derivate: Lapte (cîntărit); brînză de vaci stoarsă; telemea; toate brînzeturile.
Carne și pește: — Carne și pește de orice fel; mezeluri; conserve.
Ouă: — În preparate; fierte; prăjite.
Pîine: — Intermediară sau hipoglucidică (pe cîntar).
Făinoase: — În limita glucidelor permise.
Echivalențe: 400 g mămăligă=100 g pîine
100 g griș fiert=100 g cartofi fierți.

Legume:
- Cele cu sub 10% HC necîntărite.
- Cele cu peste 10% (pe cîntar) — morcovi, sfeclă, țelină etc.
- Se dau mai ales ca salate.

Fructe: — Cele cu 10% HC (pe cîntar).

Tabelul XIV.14 (continuare)

Dulciuri: — Lapte de pasăre; gelatine (din frișcă, brînză de vaci, iaurt, lapte sau fructe — acestea pe cîntar).
Grăsimi: — Unt 10 g; ulei 50 g.
Băuturi: — Ceaiuri; lapte; sifon; „Diabetic".
Sodiu: — Normal.
Vitamine: — Din fructele și legumele permise; din ouă; lapte; pîine.
Condimente: — Permise toate condimentele (cele picante în cantitate moderată).
Gustări: — Brînzeturi; șuncă; mezeluri, sardele ș.a.
Supe: — Din oase; supe de carne; supe de legume (sub 10% HC).
Sosuri: — Permise toate (fără făină).
Orar mese: — 4 mese pe zi.
Indicații speciale: — Glucidele se dau cîntărite, repartizate pe mese.

Tabelul XIV.15

Regim pentru: obezitate

Scopul prescrierii: — Scădere ponderală.
Tipuri de regim:
- — I. Post complet.
- — II. Regim cu 280 calorii.
- — III. Regim cu 400 calorii.
- — IV. Regim cu 600 calorii.

I. Post complet:
- — Ceai 1 500 ml/zi.
- — Vitamine parenteral.

II. Regim cu 280 calorii: — 300 g brînză de vaci.

III. Regim cu 400 calorii:
- — Lapte: 250 ml.
- — Brînză de vaci: 100 g.
- — Carne: 100 g.
- — Mere: 200 g.
- — Morcovi, dovlecei, albitură: 100 g (sau legume cu 5% HC — 500 g).

IV. Regim cu 600 calorii:
- — Lapte: 250 ml.
- — Brînză de vaci: 100 g.
- — Carne slabă: 150 g.
- — Mere: 200 g.
- — Morcovi; dovlecei, albitură: 100 g (sau legume cu 5% HC — 500 g).

După externare, control lunar.

Tabelul XIV.16

Regim pentru: infarct miocardic, cord decompensat

Scopul prescrierii:
- — Menținerea stării de nutriție.
- — Menținerea unei hemodinamici corespunzătoare

Tipuri de regim:
- I. Primele 24—48 de ore (infarct miocardic)
- II. Săptămîna I (infarct miocardic, cord decompensat)
- III. Săptămîna a II-a (infarct miocardic, cord decompensat).

I. Primele 24—48 ore (infarct miocardic)
Regim hidric: — Sucuri de fructe; apă; ceaiuri; (1 000—1 500 ml/zi), administrate cu lingurița.

II. Săptămîna I (infarct miocardic, cord decompensat)
Regim cu:
- — 800—1 000 cal./zi

- 50 g proteine
- 20 g lipide
- 150 g glucide
- strict desodat
- semilichid (pasat)

Compus din:
- Supe-creme de legume; chisel; gelatine; budinci; terciuri de făinoase cu lapte; piureuri; de legume cu lapte.
- Numai 5 g unt (la una din mese).

III. Săptămîna a II-a (infarct miocardic, cord decompensat)

Regim cu următoarele caracteristici:
- Normo(hipo)caloric
- Hipolipidic
- Hipoprotidic
- Normoglucidic
- Hipo(de)sodat — 300 mg Na.

Compus din:
- Supe-creme de legume.
- Iaurt.
- Chisel; gelatine; budinci.
- Terciuri de făinoase cu lapte.
- Carne tocată (fiartă sau friptă).
- Salate rase (sfeclă, morcovi, salată verde)
- Soteuri de legume cu ulei (à la grecque)

După 6 săptămîni se permit la regim: 1,5—3 g Na.

Regimurile în dislipidemii

Tabelul XIV.17

Regim pentru: tipul I de dislipidemie (hiperlipemia sensibilă la lipide — hiperchilomicronemia)

Scopul prescrierii:
- Scăderea lipidelor sanguine
- Prevenirea apariției complicațiilor

Caracteristicile dietei:
- Hipocaloric* (în asocierile cu obezitatea)
- Hipolipidic (sub 30 g/zi)
- Normoglucidic (reduse zaharurile simple, dar bogat în amidon)
- Normoprotidic
- Bogat în vitamină A (din morcovi, creson, varză, spanac, caise, zmeură, afine).

Lapte și derivate: — Lapte degresat, iaurt degresat, brînză de vaci slabă.

Carne și pește:
- Carne slabă de vacă, vițel, iepure, căprioară.
- Pește slab: șalău, lin, lipan, lostriță, biban, ș.a. (se pregătesc fierte în apă, înăbușite, la grătar, rasol).
- Interzise: cărnurile grase, de orice fel, viscerele, afumăturile, conservele, peștele gras.

Ouă: — Se permite albușul preparat sub diverse forme: fiert, spume, sufleuri, bezele, zdrențe la supă. Se poate permite 1—2 gălbenușuri pe săptămînă, înlocuind carnea în cantitate echivalentă d.p.d.v. al conținutului în lipide.

Pîine: — Se preferă cea intermediară sau integrală (200—250 g/zi) rece, veche de o zi, pîine de secară, covrigi cu sare.

Făinoase:
- Permise: grișul, fulgii de ovăz, orezul, făina pentru legarea sosurilor.
- Interzise: — Porumbul, meiul, pastele făinoase, preparate cu ou.

Tabelul XIV.17 (continuare)

Legume:
- Permise: cartofii (fierți, copți, piureuri), morcovii, spanacul, loboda, lăptucile, castraveții, roșiile, ardeii, fasolea verde, vinetele, conopida, varza acră (se vor prepara ca salate, piureuri, fierte, à la greque).
- Interzise: fasolea uscată, mazărea uscată, lintea, varza de Bruxelles, țelina, ridichile, ciupercile, guliile (care produc meteorism).

Fructe:
- Permise toate (exceptînd pe cele interzise) ca sucuri proaspete, salate, coapte, piureuri, compoturi.
- Interzise: smochinele, curmalele, migdalele, nucile, alunele, arahidele.

Dulciuri:
- Permise: budinci (fără smîntînă), tarte cu fructe, bezele, spume de albuș, mereng, orez cu lapte degresat, gelatine cu brînză de vaci slabă sau cu fructe, spumă de griș, creme de amidon fără ou.
- Interzise: toate preparatele cu ou, cremele, înghețatele, foietajele, prăjiturile cu nuci, migdale, alune (Nuga, Marzipan), ciocolata, dulciurile concentrate, prăjiturile preparate cu grăsime.

Grăsimi:
- Max. 1—2 lingurițe ca uleiuri vegetale în completarea rației de lipide permisă (la salate crude).
- În cazul utilizării trigliceridelor cu lanț mediu se poate utiliza o cantitate mai mare dacă bolnavul le suportă.
- Interzise: toate grăsimile animale și cele modificate prin încălzire.

Băuturi:
- Permise: apele minerale, ceaiurile, sucurile de fructe și legume (cele permise), mustul.
- Interzise: băuturile alcoolice sub orice formă, ceaiul de mentă.

Sodiu: — Permis în cantitate normală (dacă nu sînt alte contraindicații).

Vitamine: — Din fructe și legume. Se va asigura aportul de vitamină A din morcovi, creson, spanac, caise, zmeură, afine și, eventual, se va completa parenteral.

Condimente: — Permise aromatele: mărar, pătrunjel, tarhon, leuștean, dafin, cimbru, nucșoară, piper, boia, muștar, oțet, vanilie, scorțișoară, chimen, ceapă etc.

Supe:
- Permise: bulion degresat de carne sau pește slab la care se poate adăuga puțin orez bine fiert, supele-creme de legume, supe limpezi de legume, borșul de perișoare.
- Interzise: supele cu rîntaș, supele de carne grasă, sau de pește gras, toate supele sau ciorbele ce conțin adaosuri prăjite, conservele de supe.

Sosuri:
- Permise numai cele preparate dietetic, fără grăsime (se pot lega cu puțină făină).
- Interzise: toate sosurile preparate cu rîntaș, grăsime de orice fel, maionezele, șofranul etc.

Orar mese: — 5—6 pe zi (carnea și legumele vor fi repartizate la cel puțin 2 mese, iar pîinea se va repartiza la toate mesele).

---

* În cazul regimului hipocaloric (obezitate) se va limita aportul de glucide.

Tabelul XIV.18

Regim pentru: tipul II de dislipidemie
(xantomatoza tendinoasă hipercolesterolemică familială)

Scopul prescrierii:
- Scăderea colesterolului sanguin
- Prevenirea complicațiilor

Caracteristicile dietei:
- Hipocaloric
- Hipolipidic (2/3 grăsimi nesaturate: ulei de porumb, de floarea soarelui, de soia — crude)

— Hipocolesterolemiant (suprimarea: mezelurilor (50—100 mg), vînatului, creierului, stridiilor, sărăturilor).
— Normoglucidic*
— Normoprotidic

Lapte și derivate: — Lapte smîntînit, iaurt degresat, brînză de vaci slabă.

Carne și pește:
— Carne slabă de vacă, găină slabă fără piele.
— Pește slab: lin, șalău, știucă, biban, lostriță, lipan (pregătite fierte, fripte, înăbușite fără grăsime).
— Interzise: cărnurile grase, viscerele de orice fel, mezelurile, peștele gras, conservele.

Ouă:
— Numai albușul permis în diferite preparate (zdrențe la supe, fiert, spume, bezele, mereng etc.).
— Interzise: gălbenușul sub orice formă.

Pîine: — Permisă cea integrală, intermediară, veche de 1 zi, covrigii.

Făinoase:
— Permise: grișul, orezul, fulgii de ovăz, făina pentru legat sosurile.
— Interzise: porumbul, pastele făinoase cu ou, meiul.

Legume:
— Permise: spanacul, loboda, lăptucile, roșiile, mazărea verde, fasolea verde, conopida, varza, cartofii, morcovii (fierte, piureuri, sau înăbușite sau ca salate) la care se vor folosi uleiuri bogate în acizi grași polinesaturați (în cantitățile permise).
— Interzise: leguminoasele uscate, țelina, gulia, ridichile, ciupercile, varza de Bruxelles.

Fructe: — Permise toate, coapte, ca piureuri, sau ca sucuri de fructe, cu excepția smochinelor, curmalelor, migdalelor, nucilor, alunelor, arahidelor proaspete.

Dulciuri:
— Permise cele preparate din albuș (spume, bezele, mereng, biscuiți de albuș), tarte cu fructe, gelatine de fructe, orez cu lapte degresat, spumă de griș, chisel de fructe.
— Interzise: toate preparatele cu ou, înghețatele, cremele cu unt, frișcă, foietaje, prăjituri preparate cu fructe oleaginoase, ciocolata, dulciurile concentrate.

Grăsimi:
— Se permit uleiuri bogate în acizi grași polinesaturați sub formă crudă, în completarea rației lipidice, la salate.
— Interzise: untul, margarina, seul, slănina, untura ș.a. și în general toate grăsimile bogate în acizi grași saturați.

Băuturi:
— Permise: ape minerale, ceaiuri (afară de cel de mentă), sucuri de fructe și de legume.
— Interzise: băuturile alcoolice sub orice formă, ceaiul de mentă.

Sodiu: — Normal (dacă nu sînt alte contraindicații).

Vitamine: — Din fructele și legumele permise. Eventual, se vor suplimenta parenteral (mai ales cele liposolubile).

Condimente: — Permise toate aromatele: mărar, pătrunjel, tarhon, dafin etc., piperul, boiaua, muștarul, oțetul ș.a.

Supe:
— Bulionul degresat, din carne sau de pește, slab, supele-creme de legume, supele limpezi de legume, borș de perișoare dietetice.
— Interzise: toate supele sau ciorbele cu carne grasă sau cu alte grăsimi, rîntașuri, supele conservate.

Sosuri:
— Permise numai cele preparate dietetic, fără grăsime (se pot lega cu făină).
— Interzise rîntașurile de orice fel, maionezele ș.a.

Orar mese: — 5—6 mese pe zi.

Indicații speciale: * În cazul creșterii concomitente și a pre-beta-lipoproteinelor (VLDL) se vor limita glucidele din dietă.

Tabelul XIV.19

Regim pentru: tipul III de dislipidemie
(Broad-beta-lipoproteinemia)

Scopul prescrierii:
- — Normalizarea anomaliilor lipidice secundare
- — Prevenirea complicațiilor

Caracteristicile dietei:
- — Hipocaloric
- — Hipolipidic (restricția celor saturate)
- — Hipocolesterolemiant
- — Hipoglucidic
- — Normoprotidic

Lapte și derivate: — Lapte smîntînit, iaurt degresat, brînză de vaci slabă.

Carne și pește:
- — Carne slabă de vacă, găină slabă, fără piele.
- — Pește slab: lin, șalău, știucă, biban, lostriță (preparate fierte, înăbușite, fripte la grătar sau ca perișoare dietetice).
- — Interzise: cărnurile grase, rața, gîsca, peștele gras, viscerele, mezelurile, moluștele, conservele.

Ouă:
- — Permis numai albușul în preparate (spume, bezele, biscuiți, sufleuri etc.).
- — Interzis: gălbenușul.

Pîine: — Integrală, intermediară, veche de o zi (eventual limitarea sa în cazul aportului caloric redus).

Făinoase:
- — Permise: grișul, fulgii de ovăz, orezul, făina pentru legarea sosurilor.
- — Interzise: porumbul, pastele făinoase cu ou.

Legume:
- — Permise cartofii (în limita hidraților de carbon permiși), morcovii (idem), spanacul, loboda, castraveții, roșiile, vinetele, conopida, dovlecii, ardeii, mazărea verde, fasolea verde etc. (preparate ca salate, piureuri, fierte înăbușite).
- — Interzise: leguminoasele uscate, ridichile, țelina, ciupercile, guliile (care produc meteorism).

Fructe:
- — Permise în general, cu excepția celor interzise.
- — Interzise: alunele, migdalele, nucile, arahidele, smochinele, curmalele.

Dulciuri:
- — Permise cele preparate cu albuș sau fructe (în afara celor interzise), papanașii fierți, budinci, orez cu lapte, spumă de griș, chisel de fructe, gelatine.
- — Interzise cele preparate cu unt, frișcă, smîntînă, untură și ou, ciocolata, prăjiturile din nuci, alunele, migdalele.

Grăsimi:
- — Permise uleiurile bogate în acizi grași polinesaturați (în cantitatea lipidelor admise în rație).
- — Interzise toate grăsimile bogate în acizi grași saturați (unt, smîntînă, slănină, untură, seu etc.).

Băuturi:
- — Permise: apele minerale, sucurile de fructe și legume, ceaiurile, laptele ecremat.
- — Interzise toate băuturile alcoolice.

Sodiu: — Normal (dacă nu sînt alte contraindicații).

Vitamine: — Din alimentele permise (eventual se vor suplimenta parenteral cele aduse insuficient prin rație).

Condimente: — Permise toate aromatele (mărar, pătrunjel, tarhon, cimbru, dafin), piperul, boiaua, muștarul, oțetul, sucul de lămîie ș.a.

Supe: — Bulionul degresat, de carne sau pește slab, supele-creme de legume, supele limpezi de legume, borșul de perișoare.

Sosuri: — Permise numai cele preparate dietetic, fără grăsime tratată termic.

Orar mese: — 5—6 pe zi.

Tabelul XIV.20

Regim pentru: tipul IV de dislipidemie
(Hiperlipemia sensibilă la glucide)

Scopul prescrierii:
— Scăderea lipidelor sanguine
— Prevenirea complicațiilor

Caracteristicile dietei:
— Hipocaloric (în obezitatea asociată)
— Normo(hiper)lipidic (60% din rația calorică) cu proporție normală lipide saturate—lipide nesaturate.
— Hipoglucidic (sub 20% din ratia calorică), sărac în zaharuri simple, bogat în amidon.
— Normoprotidic

Lapte și derivate: — Permise laptele sub diverse forme (proaspăt, iaurt, bătut), brînzeturi (de vaci, telemea, caş ş.a.).

Carne și pește:
— Permise carnea de vacă, vițel, pasăre, vînat.
— Peștele de diverse specii (preparate fierte, înăbușite, fripte, rasol etc.).

Ouă: — Permise proaspete, fierte sau în preparate dietetice.

Pîine: — Se va da în cantitate limitată (în funcție de cantitatea de glucide permise), intermediară, veche de o zi.

Făinoase: — Interzise (eventual se vor da în completarea rației de glucide permise, dar limitat).

Legume:
— Permise cele cu 5% glucide: conopida, sparanghelul, lăptucile, spanacul, păpădia, ștevia, andivele, ardeii grași, vinetele, dovleceii, bamele, castraveții, fasolea verde, roșiile.
— Interzise cele cu conținut glucidic ridicat: morcovi, cartofi, ceapă, praz, sfeclă, țelină, varză de Bruxelles, leguminoase uscate, hrean etc. (vor fi permise numai în cantitate limitată, în completarea rației de glucide admisă).

Fructe:
— Permise în cantitate limitată, în funcție de cantitatea totală de glucide: pepenele verde, coacăzele, portocalele, grapefruit, mandarinele, lămîile, afinele, merele, cireșele timpurii.
— Interzise: strugurii, prunele, bananele, curmalele, smochinele, perele pergamute etc.

Dulciuri:
— Permise cele preparate cu ou, fructele permise (spume, gelatine, bezele, înghețată ş.a.) preparate fără zahăr (cu zaharină).
— Interzise: toate dulciurile concentrate sub orice formă, dulcețurile, prăjiturile, torturile etc.

Băuturi:
— Permise: apele minerale, ceaiuri (cu zaharină), sucuri de fructe și legumele, permise, laptele.
— Interzis alcoolul sub orice formă.

Sodiu: — Normal (dacă nu sînt alte contraindicații).

Condimente:
— Permise aromatele: mărar, pătrunjel, leuștean, tarhon, dafin, cimbru, chimen, piper ş.a.
— Interzise: usturoiul, ceapa, hreanul, țelina.

Vitamine: — Din alimentele permise.

Supe: — Bulion de carne, de pește, supe de legume permise, ciorbe de diferite legume permise, borș cu perișoare preparate dietetic (ca în diabet) etc.

Sosuri: — Numai cele preparate dietetic (fără făină) și fără grăsime prăjită sau ceapă prăjită.

Orar mese: — 5—6 pe zi.

Tabelul XIV.21

Regim pentru: tipul V de dislipidemie (Hipertrigliceridemia mixtă endo/exogenă)

Scopul prescrierii:
- — Reducerea lipidelor sanguine
- — Prevenirea complicaţiilor

Caracteristicile dietei:*
- — Hipocaloric (în obezitatea asociată)
- — Hipolipidic
- — Hipoglucidic
- — Normoprotidic

Lapte şi derivate: — Lapte degresat, iaurt degresat, brînză de vaci slabă.

Carne şi peşte:
- — Carne slabă de vacă, viţel, pasăre, găină fără piele.
- — Peşte slab, lin, biban, şalău, ştiucă, lostriţă (fierte, fripte, rasol, perişoare dietetice).

Ouă:
- — Albuşul fără restricţie, fiert sau în diverse preparate.
- — Gălbenuşul (2—3) pe săptămînă, de obicei în preparate.

Piine: — În cantitate limitată (în funcţie de toleranţa la HC) intermediară, neagră, veche de o zi.

Făinoase: — În cantitate limitată (după toleranţa la HC).

Legume:
- — Permise cele cu conţinut de 5% glucide: conopida, sparanghelul, lăptucile, spanacul, păpădia, ştevia, andivele, ardeii (graşi), vinetele, castraveţii, fasolea verde, roşiile.
- — Interzise: cele cu conţinut glucidic ridicat: morcovii, sfecla, cartofii, ţelina, ceapa, prazul, varza (de Bruxelles), leguminoasele, hreanul etc. (vor putea fi permise numai în cantitate limitată în funcţie de toleranţa de HC).

Fructe:
- — Permise în funcţie de toleranţa la glucide: pepenele verde, coacăzele, portocalele, lămîile, mandarinele, grape-fruit, merele, cireşele timpurii.
- — Interzise: strugurii, perele pergamute, curmalele.

Dulciuri:
- — Permise cele preparate din albuş (spume, bezele, mereng etc. cu zaharină), gelatine, brînză de vaci sau fructe, îngheţată din fructe ş.a.
- — Interzise toate dulciurile sub orice formă, prăjiturile preparate cu nuci, migdale, alune, arahide, cremele cu frişcă, unt, ou, foietajele, ciocolata etc., zahărul.

Grăsimi:
- — Se vor limita numai pentru completarea raţiei lipidice admise (stabilită pentru fiecare individ) sub formă de uleiuri vegetale adăugate la salate, crude.
- — Interzise: untul, smîntîna, frişca, untura, slănina, grăsimea de pasăre ş.a.

Băuturi: — Permise apele minerale, ceaiurile, sucurile de fructe şi legume permise, laptele smîntînit.

Sodiu: — Normal (dacă nu sînt contraindicaţii).

Vitamine:
- — Din alimentele permise.
- — Eventual suplimentarea parenterală a celor furnizate insuficient prin raţie (cele liposolubile).

Condimente:
- — Permise aromatele, mărar, pătrunjel, leuştean, dafin, cimbru, tarhon, piper, oţet, suc de lămîie.
- — Se vor evita: ceapa, usturoiul, hreanul.

Supe: — Se vor prepara din legume permise supe-creme, supe limpezi, bulion degresat de carnea permisă, sau de peşte slab, borş de perişoare, preparate dietetic.

Sosuri: — Permise numai cele preparate dietetic, fără ceapă prăjită, fără grăsime şi fără făină.

Orar mese: — 5—6 pe zi.

---

* În acest tip de dislipidemie în general influenţa dietetică este redusă.

Tabelul XIV.22

Regim pentru: stomacul operat
(1. Primele 16—17 zile după operație)

Scopul prescrierii:

— Refacerea rapidă a bolnavului
— Vindecarea plăgii operatorii
— Reluarea funcţiei digestive a stomacului
— Realimentarea progresivă cu readucerea rapidă la valoarea calorică suficientă pentru a evita denutriţia

	Stadiul I	Stadiul II	Stadiul III	Stadiul IV
	(5—7 zile)	(2 zile)	(3 zile)	(5 zile)
Lapte şi produse lactate:	— lapte ecremat — pudră de lapte ecremat — lactoprotidină	— lapte ecremat — pudră de lapte ecremat — lactoprotidină — caşcaval	— lapte ecremat — caşcaval proaspăt — iaurt	— lapte ecremat — brînză de vaci sau telemea desodată
Carne şi peşte:	— şuncă	— şuncă	— şuncă	— carne de viţel tocată şi friptă (100 g)
Ouă:	— albuş de ou — cremă de ou şi lapte	— albuş de ou — cremă de ou şi lapte	— cremă de ou şi lapte	— cremă de ou şi lapte
Pîine:			— pesmeţi	— pesmeţi
Făinoase:	— fulgi de ovăz (pasaţi) — terci de cereale (pasat)	— fidea fiartă cu apă — terci de cereale (pasat)	— fulgi de ovăz — orez, macaroane	— fulgi de ovăz — orez, macaroane
Legume:	— supe de legume	— piureuri de cartofi (cu lapte ecremat)	— piureuri de cartofi (cu lapte ecremat)	— piureuri de legume verzi
Fructe:			— compot de mere (pasat)	— compot de mere (pasat)
Dulciuri:	— cremă de ou şi lapte	— cremă de ou şi lapte	— cremă de ou şi lapte — ecler	— cremă de ou şi lapte — zahăr (10 g)
Grăsimi:		— unt	— unt	— unt
Băuturi:	— apă, ceai, lapte ecremat	— apă, ceai, lapte ecremat	— lapte ecremat	— lapte ecremat

Tabelul XIV.22 (continuare)

	Stadiul I (5—7 zile)	Stadiul II (2 zile)	Stadiul III (3 zile)	Stadiul IV (5 zile)
Supe:	— supă de legume	— supă de legume	— supă de legume	— supă de legume
Orar mese:	— 5—6 mese/zi	— 5—6 mese/zi	— 5—6 mese/zi	— 5—6 mese/zi

Indicații speciale:

— Stadiul 0:
  — rehidratare parenteral.

— Stadiul I:
  — reluarea alimentației (preparate lichide sau semilichide)
  — evitarea oricăror iritații mecanice
  — volum mic al meselor.
  — 800—900 cal./zi
    — Proteine 47 g
    — Glucide 130 g
    — Lipide 15 g

— Stadiul II: — 1 200 cal./zi
    — Proteine 56 g
    — Glucide 180 g
    — Lipide 25 g

— Stadiul III: — 1 850 cal./zi
    — Proteine 67 g
    — Glucide 220 g
    — Lipide 75 g

— Stadiul IV: — 2 400 cal./zi
    — Proteine 110 g
    — Glucide 270 g
    — Lipide 90 g

Tabelul XIV.23

Regim pentru: stomacul operat
(2. După ieșirea din spital)*

Scopul prescrierii: — Întoarcerea treptată, dar rapidă, la dieta normală, în cadrul toleranței alimentare individuale pentru diferite alimente

Caracteristicile dietei:
- — Hiper(normo)caloric
- — Hiperproteic (proteine cu valoare biologică mare)
- — Hiperlipidic (moderat)
- — Hipoglucidic (evitarea celor rafinate).

Lapte și produse lactate:
- — Laptele (cînd este tolerat) se dă în preparate cu făinoase
- — Brînză de vaci.

Carne și pește:
- — Carnea (fără aponevroze și tendoane) numai tocată de 2—3 ori prin mașină; perișoare dietetice
- — Pește fiert sau fript.

Ouă: — Permise ouă fierte moi, sau în preparate.

Pîine: — Permisă în cantitate mică, veche, de o zi sau prăjită pe grătar.

Făinoase: — Permise: spaghete, fidea, tăiței, orez în cantitate mică.

---

* Regimul va fi ținut 2 ani după operație.

Legume: — Permise numai cele cu celuloză fină (morcovi, dovlecei, conopidă) ca piureuri, sufleuri.

Fructe: — Permise sub formă de compot pasat.

Dulciuri:

— Permise aluaturile fierte, cremele de ou, gelatinele, chiselul, spumele.

— Evitarea dulciurilor concentrate rafinate.

Grăsimi: — Se preferă cele emulsionate; frişcă, smîntînă, unt.

Băuturi:

— Laptele (cînd este permis), ceaiuri.

— Exclus alcoolul.

— Nu se va bea lichid în timpul meselor şi imediat după masă (se vor da numai la distanţă de mese).

Sodiu: — Normal.

Vitamine: — Se vor suplimenta parenteral.

Supe: —

Sosuri: — Numai cele preparate dietetic.

Orar mese: — 4—6 mese pe zi (mici ca volum).

Indicaţii speciale: — Masticaţie bună; repaus la pat după masă; alimente cu temperatură potrivită; alimentele vor fi bine prelucrate dietetic.

Tabelul XIV.24

Regimul fără gluten

Indicaţiile dietei:

— Boala celiacă (la copil)

— Sprue tropicală (adult)

Scopul prescrierii: — Suprimarea integrală a alimentelor care conţin gluten.

Caracteristicile dietei:

— Hipercaloric

— Hiperproteic

— Normolipidic

— Hipoglucidic (moderat)

Lapte şi produse lactate: — Lapte, iaurt, brînză telemea, caşcaval nesărat.

Carne şi peşte:

— Permise toate felurile de carne şi peşte (fiert, grătar, rasol etc.) proaspete.

— Se vor evita conservele.

Ouă: — Permise fierte sau în preparate.

Pîinea:

— Interzisă.

— Este permisă mămăliga.

Făinoase: — Interzise toate afară de orez, porumb, grişul preparat din orez.

Legume:

— Cartofi (copţi, fierţi sau pireu), morcovi, mazăre, legume verzi sau uscate (preparate ca piureuri, soteuri, sufleuri cu unt şi în locul făinii se va folosi orezul).

— Se vor evita cele cu celuloză greu digestibilă (varză, ridichi, castraveţi etc.).

Fructe:

— Fructe proaspete şi uscate, ca sucuri, coapte la cuptor (fără coajă şi sîmburi).

— Se vor evita fructele necoapte (cele cu celuloză greu digestibilă).

Dulciuri: — Gelatine din fructe, prăjituri, cu albuş de ou, mereng cu fructe, peltea. Interzise, prăjiturile cu făină de cereale.

Grăsimi: — Unt, ulei, margarină, smîntînă, frişcă.

Băuturi: — Lapte, ceai, nectar de fructe, sucuri de fructe cu sifon.

Sodiu: — Normal.

Vitamine: — Din fructe şi legume.

Condimente: — Permise: aromatele, vanilia, scorţişoara.

Supe: — Supe-creme de legume, supa limpezi din legumele permise, supă de cartofi cu unt sau smîntînă (adăugate la servire).

Tabelul XIV.24 (continuare)

Sosuri: —
Orar mese: 5—6 pe zi.
Indicații speciale:
- Regimul se va suplimenta cu vitamine.
- Uneori se pot permite 2 felii de pîine (1—2 g gluten).

Tabelul XIV.25

Regim în pancreatita cronică

Scopul prescrierii: — Cruțarea eforturilor digestive ale pancreasului exocrin pentru prevenirea sindromului de maldigestie
Caracteristicile dietei:
- Hiperproteic
- Hiperglucidic
- Hipolipidic
- Hiper(normo)caloric*
- Sărac în reziduuri
- Bogat în vitamine

Lapte și produse lactate: — Brînză de vaci slabă.
Carne și pește:
- Permise cărnurile albe și cele roșii (de vacă, vițel, oaie, porc slab, pasăre neîngrășată; se preferă cea friptă); ficat; șuncă slabă.
- Pește slab.

Ouă: — Permise cu moderație (se vor înlocui 100 g carne cu 2 ouă moi).
Pîine: — Pîine prăjită; pesmeți.
Făinoase: — Permise toate.**
Legume: — Permise sub formă de piureuri, fierte.
Fructe: — Permise fierte, piureuri, gelatine.
Dulciuri: — Miere, budinci cu albuș de ou și făină.
Grăsimi: — Unt, ulei.
Băuturi: — Se vor evita, întrucît diluează sucurile digestive.
Sodiu: — Normal.
Vitamine: — Se vor suplimenta parenteral, la nevoie.
Condimente: — Permise în cantitate mică (mai ales cele amărui care stimulează apetitul), aromate, oțetul etc.
Supe: —
Sosuri: —
Orar mese: — 5 mese pe zi.

---

* Cantitatea de calorii se va prescrie conform stării de nutriție a bolnavului.
** Numai în cazul cînd nu există o perturbare a hidraților de carbon de tip diabetic.

Tabelul XIV.26

Regimul în pancreatita acută

- *Primele 24—48 ore:* — Repaus secretor pancreatic (reținere de la ingestia alimentelor).
- *Următoarele 2—3 zile:* — Ceai, pîine prăjită, mucilagii.
- *Următoarele 4—5 zile:* — Evitarea stimulatorilor pancreatici.
    - Regim fără lipide.
    - Sărac în proteine.
    - Bogat în glucide.
- *Următoarele 7—10 zile:*
    - Se adaugă proteinele în cantitate mică.
    - Se dau 30—40 g lipide.
- *După 14—21 zile:* — Se poate încerca trecerea spre alimentația normală (dacă s-au normalizat testele și au dispărut manifestările subiective).

Tabelul XIV.27

Regimul cu sodiu calculat

I. *Aport de aproximativ 0,2 g clorură de sodiu pe zi.*

Lapte și produse lactate: — Lapte desodat (500 ml/zi); brînză desodată.

Carne și pește:

- — Orice carne proaspătă (cca 140 g/zi), preparată fără sare.
- — Pește alb de apă dulce (știucă, păstrăv).
- — Organe: numai inimă.
- — Interzise: cărnurile sărate afumate, peștele sau păsări congelate, fileuri, peștele de mare.

Ouă: —

Pîine: — Permisă numai cea fără sare, praf de copt sau ou.

Făinoase: — Orez, grîu, griș, spaghete, macaroane fără sare, fierte fără sare, ca budinci, terciuri.

Legume:

- — Permise ca supe de legume, fierte ca piureuri, crude sau ca sucuri de legume, toate preparate fără sare.
- — Interzise: — sfecla, țelina, păpădia, varza creață. boabele uscate, conopida, varza de Bruxelles, fasolea uscată, ridichile.

Fructe:

- — Permise toate crude sau preparate (inclusiv nucile și alunele nesărate).
- — Interzise: cele care produc meteorism (mere crude, pepene).

Dulciuri: — Gelatine din alimentele permise, tarte cu fructele permise, gemuri, peltea, marmelade (preparate fără conservant), zahăr, miere, ciocolată, cacao.

Grăsimi: — Unt nesărat, ulei.

Băuturi: — Lapte desodat, cafea, cacao cu apă, ceaiuri, sucuri de fructe și de legume permise.

Sodiu: — Aprox. 0,2 g NaCl/zi.

Vitamine: — Se vor completa parenteral (mai ales vitamina B_2).

Condimente: — Permise aromatele, oțetul (moderat).

Supe: — Supe de legume, preparate fără sare.

Sosuri: — Sosuri de legume preparate fără sare (interzise cele cu sare și rîntaș).

Orar mese: — 5—6 mese pe zi.

Regimul cu sodiu calculat

II. *Aport de aproximativ 0,4—0,8 g clorură de sodiu pe zi*

Lapte și produse lactate: — Lapte desodat (500 ml/zi).

Carne și pește:

- — Orice carne proaspătă (150 g/zi), preparată fără sare.
- — Pește alb de apă dulce (știucă, păstrăv), scoici proaspete.
- — Organe: — numai inimă.
- — Interzise: cărnurile sărate, afumate, peștele sau pasărea congelate, fileuri sau pește de mare.

Ouă: —

Pîine: — Permisă numai cea fără sare, praf de copt sau ou.

Făinoase: — Orez, grîu, spaghete, macaroane fără sare, cereale fierte fără sare sau ou.

Legume:

- — Permise ca supe de legume fără sare, crude sau sucuri de legume fără sare.
- — Interzise: sfecla, țelina, păpădia, varza creață, conopida, varza de Bruxelles, castraveții, guliile, ceapa, usturoiul, fasolea uscată, mazărea uscată, ciupercile, ridichile, varza acră cu sare.

Fructe:

- — Permise toate fierte, crude sau ca sucuri.
- — Interzise: cele care produc meteorism (mere crude, pepene).

Dulciuri: — Gelatine, înghețate, sau tarte de fructe, clătite, budinci, zahăr, miere, gem, peltea, ciocolată, cacao.

Grăsimi: — Unt nesărat, ulei, smîntînă (200 g/zi).

Tabelul XIV.27 (continuare)

Băuturi: — Lapte desodat, ceaiuri, sucuri de fructe și legume, cafea, cacao, cu apă, băuturi gazoase (250 ml/zi).
Sodiu: — Aproximativ 0,4—0,8 g NaCl pe zi.
Vitamine: — Se vor suplimenta prin administrări parenterale (B_2, PP).
Condimente: — Permise aromatele, oțetul (moderat).
Supe: — Supe-creme din legumele permise sau cu laptele permis.
Sosuri: — Sos alb nesărat cu laptele permis sau sosuri de legume permise.
Orar mese: — 5—6 mese pe zi.
Indicații speciale: — dieta este săracă în Fe, de aceea se vor administra preparate de Fe parenteral.

Regimul cu sodiu calculat

III. *Aport de aproximativ 2 g clorură de sodiu pe zi*
Lapte și produse lactate: — Lapte integral, băuturi lactate, brînză de vaci, brînză topită.
Carne și pește:
— Permise orice carne, pește sau pasăre, proaspete.
— Interzise: cărnurile sărate sau afumate, conservele de carne nedietetice.
Ouă: —
Pîine: — Permisă orice pîine (se preferă cea integrală sau îmbogățită).
Făinoase: — Toate cerealele, paste făinoase de casă, macaroane, spaghete din comerț, orez.
Legume: — Permise toate cu excepția legumelor sărate, verzei acre, murăturilor, boabelor uscate, conopidei, verzei de Bruxelles, castraveților, gulíilor, cepei, usturoiului, ridichilor.
Fructe:
— Permise toate, ca sucuri, fierte, crude.
— Se vor evita cele care produc meteorism (merele crude, pepenele).
Dulciuri: — Gelatine, înghețate, tarte de fructe, clătite, budinci, zahăr (inclusiv zahărul ars), miere, ciocolată, cacao.
Grăsimi: — Unt, ulei, smîntînă, margarină.
Băuturi: — Lape, ceaiuri, sucuri de fructe și legume, cafea, cacao, băuturi gazoase (250 ml).
Sodiu: — Aprox. 2 g pe zi.
Vitamine: — Se vor suplimenta parenteral (eventual).
Condimente: — Permise aromatele, oțetul (cu moderație).
Supe: — Supe-creme de legume, supe de legume, preparate fără sare.
Sosuri: — Sos alb nesărat din laptele permis, sosuri de legume permise.
Orar mese: — 5—6 mese pe zi.
Indicații speciale: — Se prepară cît mai variat și pe cît posibil condimentate (cele permise) pentru a înlătura dezavantajul lipsei de sare.

Tabelul XIV.28

Regimul desodat (Kempner) (orez, fructe, zahăr, vitamine)

Caracteristicile dietei:
— 2 000 calorii
— 20 g proteine
— 5 g lipide
— 420—570 g glucide
— 150 mg Na^+; 200 mg Cl^-.
Dimineața:
— 60—90 g orez fiert, îndulcit cu zahăr sau miere.
— un măr copt.
— 2/3 pahar suc de fructe.
Ora 10: — 1/2 pahar suc de portocale, o portocală, struguri.
Ora 13:
— (prînz) — 60—90 g orez fiert, cu zahăr.

- 1/2 pahar suc de portocale, de mere etc.
- 6 felii de măr, stafide, o felie de ananas, o banană sau un cartof.

Ora 16:
- un măr, un cartof sau o piersică (sau prune uscate).
- 1/2 pahar de suc de fructe.

Seara:
- 60—90 g orez cu fructe, caise, grape-fruit, portocale, smochine.
- 1/2 pahar cu suc de fructe.

La culcare: — 1/2 pahar de suc de fructe.

Tabelul XIV.29

Adaptarea românească a regimului Kempner
(după Pavel)

Varianta I

250 g orez crud (fiert)
Fructe
Zahăr și alte dulciuri concentrate
Legume sărace în sodiu: salată verde, mărar, cartofi, roșii, morcovi, ceapă verde, ciuperci, mazăre verde etc.

aduce:
- 120 mg Na
- 20 g proteine (orez, legume, fructe)
- fără grăsimi

Varianta II

250 g orez crud (fiert)
Fructe
Zahăr
Legume sărace în sodiu
Alimente ce conțin proteine animale (brînză desodată, carne fiartă în cantitate limitată) aduc 40 g proteine.
Ulei 50 g

Aduce:
- 200 mg Na
- 40 g proteine (carne, brînză desodată, orez)
- 50 g ulei

Tabelul XIV.30

Regimul potasic

Indicațiile dietei:
- Spolieri digestive (diaree, gastroenterite, colite, stenoză pilorică).
- Nefropatii cronice
- Corticoterapie prelungită: hipercorticism
- Decompensări cardiace; HTA; edeme mari

Caracteristicile dietei:
- Hipocalorică
- Normoglucidică
- Hipolipidică
- Hipoproteică
- Hiposodată

Lapte și produse lactate: — Lapte integral, lapte praf, brînză de vaci.
Carne și pește: — Carne (fiartă, cuptor), tocată (perișoare dietetice).
Ouă: — Un ou moale sau omletă preparată dietetic.

Tabelul XIV.30 (continuare)

Pîine: — Pîine albă fără sare.
Făinoase: — Orez, amidon.
Legume: — Morcovi, ridichi, cartofi, pătlăgele roșii, salată verde, castraveți, ciuperci, fasole albă uscată, linte, mazăre (cele verzi, crude sau preparate în piureuri).
Fructe: — Mere, coacăze, stafide, prune, curmale, smochine, fructe uscate (caise), sucuri de fructe.
Dulciuri: — Chisel de lapte, orez cu lapte, zahăr, jeleuri.
Grăsimi: — Unt, smîntînă.
Băuturi: — Lapte, ceai, de măceș, sucuri de fructe.
Sodiu: — După prescripția medicului.
Vitamine: — Din sucurile de fructe și legume.
Condimente: — Permise aromatele, vanilina.
Supe: — Supe de legume, supe-creme de legume, supe de cartofi, supe mucilaginoase, supe de făinoase.
Sosuri: — Dietetice.
Orar mese: — 5—6 mese pe zi.
Indicații speciale:
- Se poate da drojdie de bere uscată (conține o cantitate mare de potasiu).
- Se va urmări periodic kaliemia (mai ales dacă se dau concomitent săruri de potasiu).
- Se va avea în vedere cantitatea de NaCl din rație pentru raportul Na/K.

Tabelul XIV.31

Regimul alcalinizant

Lapte și produse lactate: — Permis laptele simplu sau în preparate.
Carne și pește: —
Ouă: —
Pîine: — Permisă (în cantitate mică).
Făinoase: —
Legume: — Morcovi, conopidă, țelină, cartofi, sparanghel, bob, sfeclă, varză, mazăre uscată, ridichi, gulii, salată verde (de preferință fierte în aburi).
Fructe: — Mere, migdale, banane, lămîi, portocale, piersici, stafide, pepene, castane.
Dulciuri: — Zahăr, dulceață, miere, biscuiți.
Grăsimi: — Unt.
Băuturi: — Ceai, cafea, lapte, suc de fructe, bulion de legume.
Sodiu: — Normal.
Vitamine: — Din fructe și legume.
Condimente: —
Supe: — Bulion de legume.
Sosuri: —
Orar mese: — 5—6 mese.
Indicații speciale: — Se va ține seama de faptul că acest regim, fiind carențat în proteine, nu va fi indicat mult timp.

Tabelul XIV.32

Regimul acidifiant

Lapte și produse lactate: —
Carne și pește:
- Carne de vacă slabă, de pasăre, de porc slabă, de iepure de casă, de vițel.
- Pește (știucă).
- *Mezeluri.*

Ouă: — Ouă fierte sau în preparate.
Pîine: — Pîine neagră sau albă.
Făinoase: — Orez, griș, fulgi de ovăz (ca budinci, spume etc.), cereale.

Legume: — Permise.
Fructe: — Prune, citrice, arahide.
Dulciuri: — Ciocolată, tartă cu prune, preparate de casă, budinci.
Grăsimi: — Unt, smîntînă.
Băuturi: — Ceai, cacao, bulion de carne.
Sodiu: — În cantitate limitată.
Vitamine: — Din fructele și legumele permise.
Condimente: —
Supe: — Bulionul de carne.
Sosuri: —
Orar mese: — 5 mese pe zi.

Tabelul XIV.33

Regimul în hiperuricemii (guta)*, litiaza renală urică

Scopul prescrierii:
- Scăderea hiperuricemiei
- Scăderea hiperuraturiei

Caracteristicile regimului:
- Hipocaloric
- Hipoprotidic (hipopurinic)
- Hipolipidic
- Normoglucidic
- Hiposodat
- Cu lichide în cantitate crescută
- Alcalinizant
- Bogat în reziduuri

Lapte și derivate: — Permise laptele, brînzeturile nesărate.

Carne și pește:
- Permise în cantități reduse (100 g/zi);
- Carnea și peștele fierte (de 3—4 ori pe săptămînă).
- Se exclud alimentele bogate în purine: viscere, creier, momițe, scrumbii, sardele, heringi, anchois.

Ouă: — Un ou la 2 zile.
Pîine: — Albă.
Făinoase: — Permise toate.

Legume:
- Permise cele verzi ,sau fierte ca supe-creme de legume, piureuri (fierte fără grăsime).
- Interzise: fasolea, bobul, lintea, mazărea, spanacul, ciupercile, sparanghelul, varza, conopida.

Fructe:
- Permise toate (crude sau în compoturi).
- Excluse cele oleaginoase (nuci, alune, migdale).

Dulciuri:
- Miere, aluaturile preparate fără grăsime, gelatine din fructele permise.
- Excluse: ciocolata, patiseria pe bază de creme și foietaje.

Grăsimi: — Permise în cantitate redusă (la mîncare).

Băuturi:
- Sucuri de fructe, ape alcaline, lapte degresat (se va asigura un aport de 2—3 l lichide pe zi).
- Interzise: băuturile alcoolice, ceaiul, cafeaua, cacao.

Sodiu: — În cantitate redusă (după prescripția medicului).
Vitamine: — Din fructele și legumele permise.

---

* În puseu acut (primele 48 ore), regimul va fi compus din orez, paste făinoase, supe-creme de legume, piureuri, preparate fără grăsimi (din legume fierte, fructe).
— Felurile de mîncare vor fi pregătite cît mai simplu, fără sare și grăsimi.

Tabelul XIV.33 (continuare)

Condimente:
- Oțet, lămiie, foi de dafin (în general, permise aromatele).
- Interzise, picantele.

Supe: — Supe-creme de legume, supe de făinoase, supe de legume acrite cu lămiie.
Sosuri: —
Orar mese: — 4—5 mese pe zi.

Tabelul XIV.34

Regimul în litiaza oxalică

Scopul prescrierii: — Excluderea alimentelor oxalofore și a celor oxaligene
Caracteristicile regimului:
- Hipo(normo)caloric
- Hipoglucidic
- Hipolipidic
- Hiperprotidic acidifiant
- Bogat în lichide

Lapte și produse lactate: — Se permit brînzeturile.
Carne și pește:
- Carne de vacă slabă, de pasăre, de porc slabă, de iepure de casă, de vițel.
- Pește slab, proaspăt.
- Șuncă slabă.

Ouă: — Permise cu moderație.
Pîine: — Permisă cu moderație.
Făinoase: — Orez, gris, fulgi de ovăz (în cantitate redusă).
Legume:
- Permise: conopidă, castraveți, mazăre, ridichi, varză albă, linte, ciuperci, salată verde.
- Interzise: spanac, sparanghel, rubarbă, ștevie; se vor reduce cele care conțin celuloză greu digestibilă.

Fructe:
- Mere, pere, piersici, caise, struguri, coarne, gutui.
- Se exclud smochinele, bananele, agrișele.

Dulciuri:
- Se vor evita alimentele fermentescibile.
- Excluse: ciocolata, cacao.

Grăsimi: — Permise în cantitate redusă (unt, frișcă).
Băuturi:
- Se vor da în cantitate redusă (cura de diureză) 1,5—2 l pe zi (250—300 ml seara înainte de culcare).
- Se vor evita apele alcaline, ceaiul, cacao, apele bogate în Ca, sucurile de fructe.

Sodiu: — În cantitate limitată.
Vitamine: — Din fructele și legumele permise.
Condimente: — Vanilie.
Supe: — Bulion de carne.
Sosuri: — Permise, cele preparate dietetic.
Orar mese: — 5 mese pe zi.
Indicații speciale: — Regimul acidifiant se va verifica din timp în timp, pentru a menține pH-ul urinar în jurul valorii de 6—6,5.

Tabelul XIV.35

Regimul în litiaza fosfatică

Scopul prescrierii:
- Limitarea alimentelor bogate în Ca și P
- Regim acidifiant
- Excluderea alimentelor care măresc secreția gastrică (în caz de hiperaciditate)

Caracteristicile dietei:
- Hipo(normo)caloric
- Hipolipidic
- Hiperprotidic
- Normoglucidic
- Acidifiant
- Bogat în lichide

Laptele și produsele lactate: — Se vor limita (datorită aportului de Ca).

Carne și pește:
- Carne și pește fierte.
- Mezeluri.
- Excluse: heringii, sardelele, thonul.

Ouă: —
Pîine: — Pîine albă.
Făinoase: — Permise toate.

Legume:
- Permise cele care conțin puțin Ca și aduc puține valențe alcaline (varză de Bruxelles, dovleac, mazăre, sparanghel).
- Excluse: leguminoasele uscate, legumele verzi care aduc valențe alcaline.

Fructe:
- Coacăze, mere acre (în cantitate limitată).
- Excluse: nucile, alunele (în general cele oleaginoase).

Dulciuri:
- Zahăr, chisel de coacăze, roșii, biscuiți, diverse aluaturi.
- Exclusă ciocolata.

Grăsimi: — Permise în cantitate moderată (unt, ulei).

Băuturi:
- Permise în cantitate crescută cu evitarea apelor alcaline, a celor bogate în Ca.
- Interzis alcoolul.

Sodiu: — Normal.
Vitamine: — Se vor da alimente bogate în vitaminele A și D și complexul B: unt, untură de pește, drojdie de bere.
Condimente: — Interzise, mai ales picantele.
Supe: — Supele de făinoase, bulionul de carne, supe din legumele permise.
Sosuri: — Permise cele preparate dietetic.
Orar mese: — 5 mese pe zi.

Tabelul XIV.36

Regimul Schmidt—Strassburger
(Pentru proba de digestie)

Durata: — 3 zile.
Dimineața ora 8: — 1/2 l lapte, ceai, cacao, sau 1/2 l lapte cu 50 g pesmeți, pîine cu unt sau un ou moale.
Ora 10: — 1/2 l supă de ovăz strecurată (40 g fulgi de ovăz+10 g unt+200 ml lapte +300 ml apă+1 ou+sare).

Prînz ora 12:
- 125 g carne tocată, friptă numai superficial (rămînînd crudă la mijloc) sau înăbușită.
- 20 g unt
- 250 g piureu de cartofi (cu 100 ml lapte+10 g unt+sare).

Ora 16:
- 1/2 l lapte.
- pîine cu unt (sau 250 g pesmeți).

Seara ora 20: — 1/2 l supă de ovăz strecurată (sau 1/2 l lapte+pîine cu unt).

Tabelul XIV.37

Prînzul de probă Gaultier

Durata: — 3 zile.
Compoziția:
- 500 g lapte
- 100 g pîine
- 50 g unt
- 100 g carne de vacă
- 200 g cartofi

Tabelul XIV.38

Regimul cu cantitatea de calciu calculată

Regimul Snapper

Normal: se elimină
peste 0,2 g Ca/zi
- 3 ouă
- 3 portocale (amare)
- 100 g orez (uscat) fiert în apă
- 6 pesmeți
- 60 g unt
- 100 g lichide

Tabelul XIV.39

Regimul Albright

Dimineața:
- zeamă de portocale (un pahar mic)
- orez fiert (o porție)
- 4 biscuiți
- margarină (lipsită de vitamine și minerale)
- 3 felii de slănină (60—90 g)
- cafea sau ceai.

Prînz:
- carne slabă
- un cartof mijlociu
- griș fiert (o porție)
- 4 biscuiți
- un măr (100 g)
- condimente
- zahăr.

Seara:
- macaroane fierte (o porție)
- suc de roșii
- 4 biscuiți
- margarină
- un măr fără coajă
- ceai sau cafea
- sare, piper
- zahăr.

Regimul trebuie urmat o săptămînă. Conține aprox. 0,140 g calciu. Eliminarea unei cantități de calciu prin urină de 0,200 g sau mai mult reprezintă indiciul unei calciurii crescute.

Tabelul XIV.40

Regimurile de eliminare — Rowe
(Alergia alimentară)

Regimul 1 (fără cereale)	*Regimul 2* (fără lapte)	*Regimul 3* (fără legume verzi)	*Regimul 4* (fără fructe)
orez tapioca lăptuci gulie spanac cartofi dulceață morcovi carne de miel lămîi struguri pere zahăr ulei de măsline sare gelatină sirop de arțar vanilie drojdie	porumb pîine de secară sfeclă dovleac piersici caise prune uscate zahăr (trestie) ulei de porumb sare gelatină oțet slab extract de vanilie bicarbonat	tapioca cartofi pîine de soia roșii morcovi bob mazăre carne de vită slănină lămîi struguri piersici caise zahăr (de trestie) ulei de soia gelatină sare sirop de zahăr de trestie bicarbonat sifon	lapte tapioca zahăr (de trestie)

Tabelul XIV.41

Regimurile de eliminare — Rowe
(Alergia alimentară)

	Regimul 1	Regimul 2	Regimul 3	Regimul 4	Regimul 5
Lapte:					2 1/2 lapte cu zahăr
Carne și pește:	Berbec	Vacă, vițel	Slănină, șuncă, pui	Pește	
Cereale:	Orez	Mălai sau mămăligă	Secară, tapioca	Făină de grîu	
Pîine:	De orez	De mălai	De secară	De făină de grîu	
Legume:	Spanac Morcovi Fasole verde Andive Lăptuci	Varză Salată Conopidă Anghinare	Fasole uscată Linte Mazăre	Cartofi	
Ouă:				1 ou	
Fructe:	Pere Mere Lămîi Smochine Castane	Banane Nuci Alune Migdale	Coacăze Cireși Fragi	Caise Piersici Struguri	
Diverse:	Sare Zahăr	Sare Zahăr	Zahăr Sare Ulei de arahide	Zahăr Sare Unt	

CAPITOLUL XV

ALIMENTAȚIA PARENTERALĂ

INDICAȚIILE ALIMENTAȚIEI PARENTERALE

Alimentația parenterală este indicată ori de cîte ori aparatul digestiv este incapabil de a digera și absorbi cantitatea de alimente necesare acoperirii nevoilor calorice și echilibrării bilanțului azotat:

1. La bolnavii care nu pot să se alimenteze, cu afectarea S.N.C., come, traumatisme craniocerebrale, procese expansive intracraniene, intoxicații, encefalopatii de diverse origini, tetanos. Bolnavi cu tranzitul digestiv oprit la diferite nivele ale tubului digestiv, arsuri, stenoze, ileus mecanic, ileus dinamic postoperator sau în cadrul unei peritonite, pancreatite, în hemoragii digestive, anorexii de diferite origini, afecțiuni acute ale tubului digestiv (enterocolite), fistule digestive, rezecții de intestin, malabsorbție, diaree, vărsături, cașexie avansată, incapacitate digestivă (arși, fistule, neoplazii), stări febrile prelungite, nefroză, amiloidoză, insuficiență renală cronică și acută.
2. La bolnavii care nu trebuie să mănînce (excluderea terapeutică a tubului digestiv — punerea în repaus).
3. La bolnavii care refuză să se alimenteze: psihoze și alte cauze.

Alimentația parenterală este indicată atît în condițiile opririi complete a alimentației enterale, cît și în condițiile în care aceasta mai este parțial posibilă. În acest din urmă caz, ea are un caracter de completare, administrîndu-se numai cantitățile de substanțe necesare completării regimului energetic și plastic antecalculat. Acest gen de alimentație parenterală se numește alimentație asistată, spre deosebire de alimentația parenterală totală. Zeller apreciază la 3—5% procentul bolnavilor spitalizați ce necesită alimentație parenterală.

SOLUȚIILE PENTRU APORT CALORIC ȘI PLASTIC

Soluțiile pentru aport caloric. În capul listei se găsește glucoza, care poate fi administrată în concentrație de: 5—10—15—20—24—33—40 și chiar și 50 și 60%, aducînd, respectiv, 200, 400, 600, 800, 1 000, 1 320, 1 600, 2 000, 2 400 cal./l. În legătură cu aceste soluții trebuie cunoscute următoarele: soluția de glucoză 5% este izotonă și se prescrie practic numai pentru aport de apă, caloriile pe care le aduce fiind insuficiente (aportul de 1 500 cal. ar necesita 7,5 l soluție!).

Soluțiile de glucoză 10% și 15% reprezintă soluțiile alimentare uzuale pentru administrarea pe venă periferică cu pericol acceptabil de tromboză, dacă perfuzarea nu este continuă.

Soluțiile de glucoză 20% și peste sînt destinate numai administrării pe cateter subclavicular sau jugular.

Problema soluțiilor hipertonice a ridicat o serie de discuții în legătură cu posibilitatea generării unei hiperosmolarități plasmatice, avînd drept consecință o deshidratare celulară, o diureză osmotică și o lezare a celulelor epiteliului tubilor contorți renali.

Din această cauză, au existat unele rezerve privind administrarea acestui tip de soluție. Practica a arătat însă că nu se produce nici un fel de modificare a osmolarității, dacă se respectă cantitatea limită de 15 g glucoză/kgcorp/24 ore=0,62 g/kg/oră (la 70 kg=1 050 g glucoză=2,625 l soluție 40%=4 200 cal.) și administrarea în picătură continuă în 24 ore, deci dacă se evită vîrfurile hiperglicemice realizate prin eventuala administrare în salturi. În condiții de *stress* (postagresiv), utilizarea glucozei poate fi redusă și în aceste situații toleranța la glucoză este diminuată. Se pare că un rol important în acest fenomen îl joacă reacția insulinică la administrarea glucozei, reacție care este manifest inhibată în *stress*. Dacă pentru administrarea glucozei în condiții de repaus nu este necesar adaosul concomitent de insulină, pentru bolnavii în *stress* se vor amesteca în soluție o unitate de insulină la 4—5 g glucoză (respectiv 10 unități insulină la 500 ml glucoză 10% sau 20 unități insulină la 500 ml glucoză 20% etc.). Administrarea prin perfuzie a insulinei prezintă neajunsul concentrării la suprafața lichidului, care diminuă real cantitatea administrată. Administrarea subcutanată în schimb, foarte sigură în condițiile circulatorii normale, devine complet nesigură în prezența unei vasoconstricții de reacție. Pentru bolnavul diabetic se va administra o unitate de insulină la 1—2 g glucoză; diabeticul care are nevoie de alimentație parenterală va primi alături de glucoză și fructoză și/sau xilită, cel mai bine sub forma unor soluții mixte. Unii recomandă chiar reducerea aportului de glucoză la un minim de 0,125 g/kgcorp/oră, restul pînă la acoperirea nevoilor optime fiind obținut prin administrarea de sorbitol, fructoză, xilită.

Fructoza care este aproape exclusiv metabolizată în ficat, are avantajul de a fi parțial insulinoindependentă și deci de a penetra intracelular fără a avea nevoie de insulină și de a intra în ciclul de metabolizare anaerobă (Emden-Meyerhof) după nivelul de convertire al glucozo-6-fosfatului în fructozo-6-fosfat. Acest lucru ar putea constitui un avantaj mai ales la diabetici, dar și la nediabetici, la care administrarea concomitentă de glucoză și fructoză, așa cum se găsește în soluțiile de zahăr invertit, delestează parțial sistemele enzimatice implicate în transportul, fosforilarea și scindarea glucozei, mărind toleranța globală de glucide. De asemenea, în condiții de *stress* și reacție, toleranța la fructoză nu este afectată, ceea ce o indică în special în aceste situații. Singurul pericol este lactacidemia, care poate apărea la depășirea ritmului de 0,85 g/kgcorp/oră=

=6 g/kgcorp/24 ore. Pot fi administrate soluții în concentrații de 5, 10, 15, 20, 40 și chiar 50%.

Xilita, un pentaalcool (xilitol), posedă cîteva calități deosebite: capacitate anticetogenă intensă și un efect intens de „crutare proteică“, mai ales în condiții de *stress,* avînd un comportament invers cu cel al glucozei. Acest lucru se explică prin faptul că pătrunde în șuntul pentozic Horecker dincolo de G-6-P-dehidrogenază, care este inhibată în situație de *stress* și menține astfel atît capacitatea de dehidrogenare cît și producția de acid ribonucleic necesar proceselor de sinteză proteică. Metabolizarea sa este insulinoindependentă și ameliorează, în *stress,* toleranța la glucoză. Cantitatea tolerată este de 1—3 g/kgcorp/24 ore cu toate că viteza de metabolizare inițială este de 0,5 g/kgcorp/oră, egală cu a glucozei.

Xilita este utilizată și ca supliment caloric în soluție de aminoacizi, deoarece nu produc reacții de oxidare la cald cu aminoacizii.

Sorbitolul este un hexaalcool, transformat în ficat în fructoză (sorbitdehidrogenaza) și metabolizat ca atare. Neposedînd funcții oxidante, aldehide sau cetone, este bine utilizat, în special ca aport caloric în soluție de aminoacizi unde glucoza și fructoza nu pot fi utilizate, întrucît prin sterilizare la cald se produce o reacție (Maillard) de oxidare și polimerizare a aminoacizilor.

Tabelul XV.1 redă comparativ proprietățile xilitei și sorbitolului.

Tabelul XV.1

Proprietăți	Xilitol	Sorbitol
Eliminare renală la concentrație de 5%	+	—/+
Producție de fosfat de pentoze în *stress,* șoc și diabet	—	++
Îmbunătățirea metabolismului glucidic (posttraumatic)	—	++
Utilizare în faza posttraumatică	+	+++
Scăderea AGL în plasmă (la sănătoși, diabetici, în șoc)	—	++
Inhibiția lipolizei	—	++
Utilizare imediată în periferie, mușchi și creier	—	+/—
Scăderea presiunii LCR (în doze mari)	++	—
Permeabilitate celulară	++	+++

Amestecurile glucidice: glucoză 2 părți, fructoză 2 părți și xilită o parte se prezintă în concentrații de 10 și 24% (400 și 1 000 cal./l).

Amestecul glucoză+fructoză în părți egale (invertoză) obținută din zaharoză se găsește în concentrații de 10 și 33%.

Avantajul administrării de amestecuri de glucide rezidă în creșterea toleranței globale la aceste substanțe, datorită utilizării unor căi diferite de pătrundere spre nivelele biochimice de metabolizare și deci evitării suprasolicitării unui singur sistem enzimatic. Pentru cazurile de insuficiență renală acută au fost produse amestecuri glucidice în concentrație globală de 70% asigurînd un aport de 2 870 Kcal./l, compuse proporțional din 2 părți de fructoză și cîte o parte de glucoză și xilită. S-a creat astfel posibilitatea de a reduce aportul de soluţie glucidică la 500 ml/24 ore cu un aport totuşi de 1 435 Kcal., care asociate cu 250 ml soluţii de aminoacizi esenţiali poate acoperi necesităţile zilnice ale acestor bolnavi.

Emulsiile lipidice sînt necesare în alimentaţia parenterală din următoarele motive: conţin o cantitate mare de calorii, au un efect major de „cruţare proteică", acoperă necesarul de acizi graşi esenţiali, fapt important mai ales la copii, nu produc iritaţie venoasă şi deci pot fi administrate în perfuzie prin vene periferice, nu au efect osmotic. Căutarea unor surse de grăsimi şi a unui emulgator (agent emulsionant) a durat mai multe decenii.

Dintre toate combinaţiile, uleiul de soia emulsionat (10—20% cu fosfatide de gălbenuş de ou şi adiţionat cu glicerină în apă 2,5% s-a dovedit ca avînd cele mai bune calităţi şi fiind aproape complet lipsit de efecte secundare, chiar în administrare prelungită. Celelalte combinaţii au dat naştere atît la animal, cît şi la om (emulsiile din ulei de bumbac) la o serie de efecte negative ca: frison, febră, tulburări de respiraţie — apnee, hipotensiune, urmate eventual de hiperpnee şi hipertensiune, fenomene histaminergice, şoc coloidal, anemie hemolitică, depozite pigmentare lipolitice în SHR, tulburări ale mecanismelor coagulării cu hipercoagulabilitate prin activarea generării de trombină, sindrom de supraîncărcare grăsoasă manifestat prin febră, cefalee, hiperiritabilitate, greţuri, dureri abdominale, anorexie, hepatomegalie, icter, hemoragie digestivă, hipocoagulabilitate, letargie. În parte, aceste fenomene sînt datorite prezenţei gossipolului — o substanţă liposolubilă prezentă în uleiul de bumbac.

Pentru combaterea hipercoagulabilităţii şi a fenomenelor de agregabilitate crescută induse de perfuzia lipidică, se recomandă asocierea unor doze mici de heparină (5 unităţi/ml emulsie), în cazul în care bolnavul nu primeşte heparină în cadrul altei indicaţii. Heparina are şi avantajul că produce o creştere a activităţii lipoproteinlipazei şi deci o activare a clarificării plasmei. Circulaţia în plasmă a constituenţilor graşi se face la început sub formă emulsionată, aşa cum se găsesc în flacon — chilomicroni artificiali — apoi se constituie chilomicroni fiziologici. Nu există pierderi prin fecale sau urină. Există şi un proces de lipoliză intravasculară prin beta-lipoproteinlipază.

Comportamentul emulsiilor administrate este identic cu cel al chilomicronilor fiziologici (Hallberg-Wersäll), cu toate că unii autori au citat diferenţe, mai ales în ce priveşte trigliceridele, la viteze diferite de perfuzie: la perfuzie rapidă cresc toate fracţiunile (trigliceride, fosfolipide şi steroli), în timp ce la o perfuzie ce nu depăşeşte 20 g grăsimi/oră, după 3—4 ore trigliceridele încep să scadă în timp ce fosfolipidele şi sterolii continuă să crească. În ficat, emulsiile de soia în compoziţia amintită produc o depunere pigmentară minimă, o dilatare a reticulului endoplasmatic şi o tumefiere mitocondrială la nivelul hepatocitului. La nivelul SRH se produc depuneri de pigment, care este în timp transferat spre hepatocite. Depunerile pigmentare nu dispar şi persistă la animalele de experienţă toată durata vieţii. Acest fapt însă nu este considerat a constitui o contraindicaţie a administrării emulsiei, fapt recunoscut recent şi de „American Drug and Food Administration", care a refuzat mulţi ani să înregistreze emulsiile lipidice în S.U.A.

Utilizarea lipidelor perfuzate ca și a celor proprii se face prin căile cunoscute: beta-oxidare pentru acizii grași, precum și căile specifice pentru fosfolipide și steroli, atît în „inanițiile de repaus“ cît și în cele „de *stress*“.

Emulsiile comercializate recomandabile sînt numai acele din ulei de soia în compoziția amintită: Intralipid (Vitum) și Lipofundin (Braun-Melsungen); primul preparat se găsește în concentrație de 10 și 20% (1 100—2 000 cal./l), avînd următoarea compoziție:

Concentrație	10%	20%
Ulei de semințe de soia	100 g	200 g
Lecitină din gălbenuș de ou	12 g	12 g
Glicerină	25 g	25 g
Apă	1 000 g	1 000 g
Calorii	1 100	2 000

Doza de grăsimi recomandată pentru terapia de durată este de 1—1,5 g/kgcorp/24 ore. Doza maximă atinsă este de 3 g/kgcorp/24 ore. Un adult de 70 kg va putea primi între 700 și 2 100 ml de emulsie 10% sau jumătate din această cantitate din emulsia de 20%. La copii, doza se va limita la 1 g/kgcorp/24 ore. Perfuzarea nu va fi continuă, se va da la începutul zilei o cantitate de perfuzie glucidică (ex.: 500 ml glucoză 10—20%) urmată apoi de o perfuzie în paralel de lipide 500 ml 20% și aminoacizi (500 ml). Ritmul de administrare nu trebuie să depășească 20 g grăsime/oră (100 ml emulsie 20% sau 200 ml 10%). Cantitatea de emulsie prescrisă pe 24 ore este bine să fie fragmentată în 2 porții separate de o perfuzie glucidică sau de o pauză de perfuzie de cel puțin 4 ore.

Perfuzarea de emulsii lipidice este indicată în toate condițiile în care avantajele citate la începutul paragrafului sînt în special apreciate ca necesare. Practic, cu excepția contraindicațiilor nete, toate formele de alimentație parenterală pot beneficia de un aport lipidic.

Contraindicațiile absolute sînt date de:

— hiperlipemiile de diverse origini, peste 1 500 mg% (de ex.: sindromul nefrotic);

— insuficiențele hepatice grave — diabetul;

— splenomegaliile (leucemie, boala Hodgkin, anemii hemolitice);

— diatezele hemoragice grave.

Contraindicațiile discutate sînt:

— stările postagresive și postoperatorii imediate;

— stările de șoc hipodinamic;

— traumatismele craniene;

— stările de comă;

— ileita regională;

— infarctul miocardic;

— graviditatea (pot provoca avort).

Etanolul (alcoolul etilic) poate constitui un adjuvant caloric util numai în cadrul unui aport glucido-(lipido)-proteic echilibrat, întrucît nu poate fi utilizat în afara acestuia. 1 g alcool (1,43 ml) produce în organism 7 cal. Soluțiile utilizate sînt de maximum 5%. Doza maximă prescrisă este de

1 g/kgcorp la o viteză de 5 ml sol. 5%/kgcorp/oră. Un bolnav de 70 kg va putea primi deci 70 g alcool=100 ml alcool=490 calorii, repartizat în 2 000 ml. perfuzie. Alcoolul este un adaos obligator în alimentaţia parenterală a bolnavilor obişnuiţi cu alcoolul sau la alcoolici.

Nu este indicat a fi administrat la bolnavii cu: insuficienţă hepatică, diabet, come, traumatisme craniocerebrale, acidoze. Etanolul este adăugat la unele soluţii de hidrocarbonate, mărind aportul lor caloric. Spre ex. soluţia: etanol 50 g, fructoză 100 g, xilită 50 g (sol. ALX); sau: etanol 50 g, glucoză 30 g, fructoză 75 g, xilită 50 g, acid malic 1 g la 1 000 ml (soluţia AGLX, care conţine 1 000 cal./l la o concentraţie de hidrocarbonate de numai 15%, în loc de 24%).

Soluţiile pentru aport azotat (plastic). Pînă la apariţia soluţiilor actuale cu aminoacizi levogiri în soluţie stabilă, aportul azotat a fost realizat cu una din următoarele soluţii:

1. Sînge şi derivate de sînge (plasmă, ser, serumalbulină, hematii). Acestea au, din punct de vedere al aportului de N imediat utilizabil, o valoare neglijabilă. Pentru ca azotul lor de constituţie să intre în rezervorul de aminoacizi (vezi mai jos) este mai întîi necesară metabolizarea componentelor proteice, care au însă un timp de înjumătăţire de 10—20 zile. Apoi din spectrul aminoacizilor lipseşte complet L-izoleucina şi aproape complet triptofanul. Pentru practica actuală, sîngele şi componentele sale fracţionate se utilizează normal ca materiale de înlocuire temporară a fracţiunilor similare din organismul bolnav. Prin aceasta se realizează o economie în echilibrul general metabolic al acestuia, dar nu se rezolvă problema aportului plastic decît în mică măsură. În asociaţie cu un aport corect de aminoacizi însă, fracţiunile sanguine şi sîngele au o valoare mare căci delestează mecanismele respective de sinteză şi refac anumite componente esenţiale ale mediului intern.

2. Hidrolizatele de proteine au fost primele soluţii care au permis aportul parenteral de N. Cele mai multe au fost obţinute prin hidroliza cazeinei. În procesul de hidroliză, se obţin atît aminoacizi utilizabili, cît şi peptide (di- sau polipeptide), care nu pot fi metabolizate, dar pot în schimb provoca o serie de incidente de tip alergic. Spectrul aminoacidic obţinut pe această cale are o valoare biologică foarte redusă, ceea ce explică şi rezultatele mediocre obţinute cu aceste soluţii mai ales în situaţii de *stress*.

In ultimii ani, s-au cristalizat o serie de idei, care constituie azi fundamentul teoretic al aplicării în terapie al acestor soluţii:

— în primul rînd soluţiile trebuie să fie constituite exclusiv din aminoacizi levogiri (L), întrucît proteinele umane nu conţin decît acest tip de aminoacizi. Prezenţa în soluţie şi a aminoacizilor de tip D, ca în cazul utilizării racemaţilor, în care cele 2 tipuri se găsesc în cantităţi egale micşorează valoarea soluţiei. Aminoacizii de tip D nu pot fi utilizaţi decît ca sursă nespecifică de N, cu excepţia D-metioninei şi parţial a D-fenilalaninei. Aminoacizii de tip D au o eliminare renală crescută;

— modelul (spectrul de aminoacizi de soluţii) trebuie să fie ales cu deosebită grijă, pentru obţinerea unui randament maxim (utilizare maximă) şi evitarea perturbării homeostaziei mediului intern. În acest sens, criteriile de creare a modelelor de soluţii de aminoacizi sînt diferite:

a) Criteriul „adaptării la nevoi“ cere ca soluția să aducă aminoacizi proporțional în cantitățile în care sînt prelucrați în organism, în așa fel încît perfuzarea soluției să nu ducă la o modificare a proporției normale a aminoacizilor plasmatici. Acest criteriu se bazează pe ideea că în mod normal există în plasmă și umorile organismului o cantitate de aminoacizi care prezintă un raport constant între componenții săi — rezervorul de aminoacizi (AA *pool*). Din acest rezervor central, aminoacizii sînt preluați de diversele sectoare de prelucrare sau eliminare și spre el se îndreaptă aminoacizii veniți din alimentație sau din catabolizarea țesuturilor proprii (fig. XV.1).

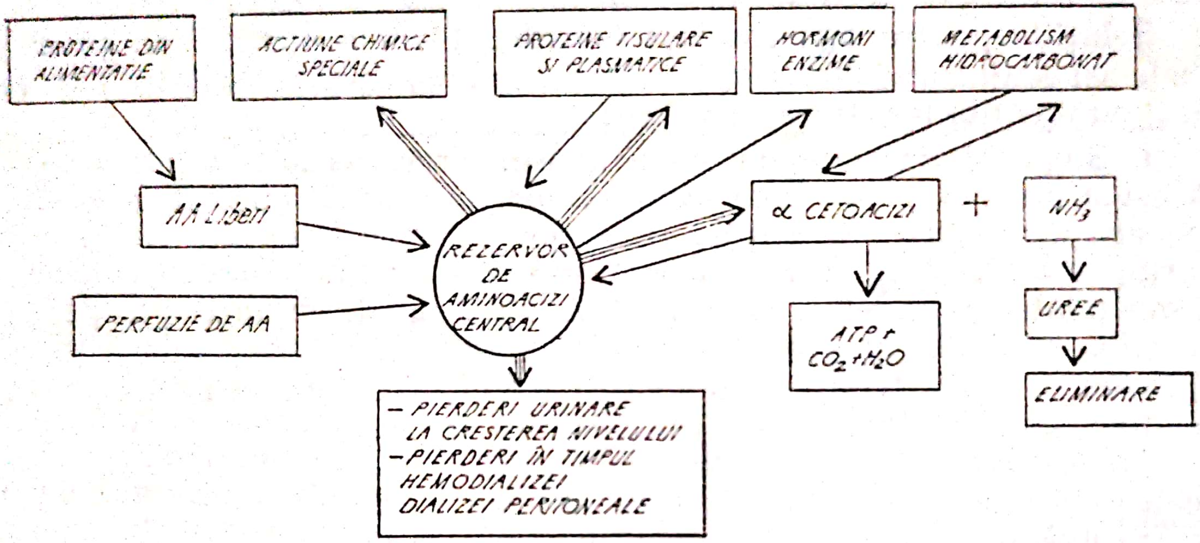

PROTEINE DIN ALIMENTATIE
ACTIUNE CHIMICE SPECIALE
PROTEINE TISULARE SI PLASMATICE
HORMONI ENZIME
METABOLISM HIDROCARBONAT
AA Liberi
PERFUZIE DE AA
REZERVOR DE AMINOACIZI CENTRAL
α CETOACIZI
+
NH_3
ATP + $CO_2 + H_2O$
UREE
ELIMINARE
– PIERDERI URINARE LA CRESTEREA NIVELULUI
– PIERDERI ÎN TIMPUL HEMODIALIZEI DIALIZEI PERITONEALE

Fig. XV.1 — Rezervorul de aminoacizi al organismului (interrelație aport-eliminare).

Concentrația la care se găsește fiecare aminoacid în soluție poate fi preluată din calculele făcute de Rose, Longenecker, F.A.O., Hegstedt. Rose de exemplu, a determinat la om cantitatea minimă necsară pentru fiecare aminoacid în parte în alimentația orală. Acest lucru s-a făcut scăzîndu-se aportul cîte unui singur aminoacid, la aport ridicat al restului de aminoacizi și suport caloric din alimentație pînă cînd bilanțul nu a mai putut fi echilibrat. Cantitatea dublă a aportului minim care permite echilibrarea bilanțului azotat a fost denumită „aport de securitate“, iar valoarea individuală cea mai mare „aport minimal“ al respectivului aminoacid. Luîndu-se ca referință rezultatele lui Rose, sau ale altora, care nu diferă prea mult între ele, s-au obținut amestecuri de aminoacizi pentru administrare parenterală, zise „adaptate la nevoi“. Alți producători au procedat însă invers: au compus diferite tipuri de amestecuri și au urmărit în timp concentrația relativă de aminoacizi plasmatici în timpul perfuziei și în perioada imediat următoare, modificînd apoi proporția de aminoacizi din soluția perfuzată pînă ce la analize nu au mai observat variații ale raportului fiziologic dintre aminoacizii plasmatici. Unii au denumit acest tip de soluții „adaptate la nivelul aminoacizilor plasmatici“.

b) Criteriul raportului E/T. Acest raport opune pe E=cantitatea în g de aminoacizi esențiali, lui T=cantitatea în g de N total de amestec. Practic, este o modalitate de raportare a cantității relative de aminoacizi esențiali din amestec. Aceștia mai pot fi exprimați și direct, procentual.

Astfel, proteinele alimentare prezintă valori diferite, ale raportului E/T (tabelul XV.2).

Proteinele alimentare cu un raport E/T scăzut au întotdeauna o valoare biologică scăzută. Cele cu raport crescut nu au însă neapărat valoare biologică mare (tabelul XV.3).

Tabelul XV.2

Valorile raportului E/T în diverse surse de proteine

Sursa de proteine	Raport E/T
Gelatină	1,1
Grîu, secară	2,0
Carne de vită	2,7
Ficat, pește	2,7
Ou, lapte	3,0
Dieta ou-cartof	2,4

Tabelul XV.3

Valoarea biologică și raportul E/T al unor proteine alimentare

Proteina	N*	Valoare biologică	E/T
Ou	1,7	100	3,2
Cazeină	2,5	68	3,3
Cazeină-metionină	1,7	100	3,4
Gluten	8,0	21	2,1
Gluten+lizină	3,0	57	2,2

* g N alimentar necesar pentru o creștere ponderală de 50 g la șobolan.

Raportul E/T nu informează integral asupra valorii biologice a amestecului de aminoacizi ci numai asupra amestecurilor de aminoacizi necorespunzătoare. De obicei, un raport E/T sub 2 este considerat nesatisfăcător, chiar în alimentația orală (F.A.O.). Anumite adiționări aduse unui amestec cu raport E/T mai mic de 2, pot să-i crească valoarea biologică în limite acceptabile. La acest punct trebuie discutată și problema prețului amestecului de aminoacizi. Cele cu raport E/T ridicat, deci cu o concentrație ridicată de aminoacizi esențiali (peste 40%), au și un preț ridicat față de celelalte amestecuri, cu raport E/T în jur de 2 sau sub această limită. În lumina acestor date se pune problema economicității soluțiilor administrate și acceptării eventuale a unor soluții cu un raport E/T ceva mai scăzut, dar cu valoare biologică situată în limite acceptabile pentru o anumită situație metabolică dată. Astfel, este știut azi că în „inaniția de repaus“ pot fi administrate perfect, și au deci o valoare biologică ridicată, chiar soluții cu un raport E/T de 1,52, care practic în alimentația curentă ar fi considerate ca nesatisfăcătoare. În schimb, în „inaniția de *stress*“ sînt necesare soluții cu un raport E/T mai mare de 2,5, întrucît în aceste situații necesarul de aminoacizi esențiali este net crescut.

c) Criteriul „valorii biologice“ a fost introdus de K. Thomas (1909). Valoarea biologică a fost definită ca fiind cantitatea în mg de proteine tisulare metabolizată, care poate fi înlocuită de 100 g dintr-o anumită proteină alimentară, sau cîte unități de N tisular pot fi înlocuite cu 100 unități de N alimentar. Valoarea biologică se determină în experimente de bilanț azotat, în care subiecții primesc numai un anumit tip de proteine, plus un suport caloric suficient.

Se stabilește cantitatea minimă de proteină capabilă să mențină bilanțul azotat echilibrat. Proteina de ou este considerată ca proteina etalon, și i s-a atribuit valoarea de 100. Cantitatea minimă necesară de proteină uscată de ou este de 0,5 g/kgcorp/24 ore, corespunzînd unei cantități de

0,08 N/kgcorp/24 ore. Există amestecuri de aminoacizi în alimentaţia orală ca şi în cea parenterală, care depăşesc valoarea biologică a proteinei de ou (tabelul XV.4).

Tabelul XV.4

Valoarea biologică a unor amestecuri alimentare

Amestecul alimentar	Valoare biologică	Necesar min. prot.
52% fasole + 48% porumb	101	0,49
75% lapte + 25% ovăz	105	0,48
68% ou + 32% ovăz	118	0,42
71% ou + 29% lapte	122	0,41
35% ou + 65% cartof	137	0,36
ou	100	0,50

Valorile biologice ale amestecurilor de aminoacizi nu sînt identice în administrarea orală sau parenterală. În general, ele sînt mai ridicate pentru aceeaşi soluţie în administrarea orală. De asemenea, în alimentaţia orală, sursa nespecifică de N — spectrul aminoacizilor neesenţiali — nu pare a avea o deosebită importanţă, cu condiţia ca spectrul aminoacizilor esenţiali, şi a raportului E/T să fie constante. La alimentaţia parenterală însă, capătă o importanţă deosebită şi spectrul aminoacizilor neesenţiali, fapt neluat în consideraţie de toţi producătorii de soluţii de aminoacizi.

d) Un alt criteriu se bazează pe deducţia că dacă pe baza aminoacizilor din ou se poate forma un organism viu, spectrul acestora este cel mai adecvat (Wretlind). Soluţiile de tip Vamin, Freamin şi Aminosol au spectrul aminoacizilor cel mai apropiat de cel al oului şi sînt considerate ca soluţii de înaltă valoare biologică.

În tabelul XV.5 sînt redate compoziţiile cîtorva soluţii de aminoacizi din comerţ. Pentru a se putea face comparaţia s-au recalculat proporţiile de aminoacizi pentru a corespunde unui total de 16 g N/l. Dintre acestea, următoarele sînt concepute pe baza principiului adaptat la nevoie: Salviamin, Aminofulsin L, Aminosteril, Aminoomnifundol, Aminoplasmal L.

Pe criteriul raportului E/T sînt preparate soluţiile de tip Salviamin, Freamin, Vamin.

Pe criteriul valorii biologice sînt bazate soluţiile de tip Aminosteril KE, care au la bază spectrul proteic uşor modificat al regimului ou+cartof.

Practic însă, fiecare soluţie poate fi apreciată prin prisma tuturor celor 3 criterii.

În alegerea soluţiei optimale se consideră în primul rînd situaţia bolnavului.

Indicaţii practice. Pentru tipul de soluţii considerate pînă aici, bolnavul trebuie să aibă o vîrstă minimă de 1—1,5 ani, şi să nu prezinte o suferinţă gravă hepatică sau un sindrom uremic. Se va determina, apoi, dacă bolnavul se găseşte într-o stare de inaniţie sau semiinaniţie de repaus sau de *stress*. Din tipurile de soluţii de aminoacizi se elimină de la început soluţiile de hidrolizate de proteine sau de aminoacizi DL. Din soluţiile de aminoacizi levogiri se aleg cele cu valoare biologică bună, care echilibrează bilanţul azotat cu aporturi minimale de azot (în jur de 7—8 g

Diferite soluții de aminoacizi

Tabelul XV.5

Aminoacizi	Aminoplasmal L	Salviamin	Aminofusin	L-Amino-omni-fundol	Aminosol	Freamin	Vamin	Amino-mel	Aminosteril-L	Aminosteril-KE	Levamin 70	Bioplex	Ou
Esențiali													
L-izoleucină	8,87	4,97	3,26	3,56	6,5	7,6	6,6	4,32	2,65	4,88	3,96	2,75	6,6
L-leucină	5,08	7,58	4,63	5,74	11,4	9,9	9,0	6,68	4,16	7,22	6,22	16,95	8,8
L-lizină	6,97	7,11	4,21	4,15	10,1	7,9	6,6	5,66	3,03	6,44	4,53	9,47	6,4
L-metionină	3,79	6,27	4,42	5,74	3,7	5,8	3,2	3,93	4,16	4,2	6,22	2,75	3,1
L-Fenilalanină	8,87	8,99	4,63	5,74	4,6	6,0	9,4	4,52	4,16	4,98	6,22	2,75	5,8
L-Treonină	4,08	4,18	2,11	2,57	5,0	4,4	5,1	3,93	1,89	4,29	2,83	6,67	5,1
L-Triptofan	1,79	1,83	0,95	1,38	1,3	1,7	1,7	1,77	0,95	1,95	1,42	1,33	1,6
L-Valină	4,78	5,86	3,16	4,15	8,7	7,2	7,3	5,5	3,03	6,05	4,53	1,88	7,3
L-Cistein-cistină	0,5	—	—	—	1,8		2,4						2,4
L-Tirozină	1,3						0,8	1,18					4,2
Total AAE	44,23 g 44,23%	46,79 g 43,66%	27,37 g 26%	33,03 g 33,3%	56,0 g 45 %	50,8 g 47 %	52,1 g 44 %	45,95 g 36,3%	24,03 g 26,06%	40,01 g 40,52%	35,93 37%	51,67 g 47,38 %	51,3 g 46%
Semiesențiali													
L-Arginină	9,17	12,03	8,42	6,53	4,3	4,0	5,6	10,62	9,46	12,88	8,49	3,08	6,1
L-Cistidină	6,97	2,88	2,11	1,98	3,2	3,1	4,1	4,36	2,27	2,93	3,11	5,35	2,4
L-Alanină	13,65	13,07	12,63	25,71	4,1	7,7	5,1	7,67	32,34	14,63	22,63	11,03	7,4
L-Prolină	8,87	15,69	14,74	5,93	13,4	12,2	13,8	8,26	3,31	14,63	4,24	11,60	8,1
Total AASE	36,03 %	40,74 %	35,94 %	40,47%	21,37%	25,19%	23,33%	32,71%	51,38%	45,65 %	39,96%	28,48%	20,17 %
Neesențiali													
L-Asparagină	3,29							7,47					
Acid L-aspartic	1,30	2,61			8,6		7,0		1,89+			11,83	9,0
L-Ornitină	3,19	2,61							1,89+				
L-Serină	2,39	3,14		5,6	5,6	6,4	12,8	3,39				8,9	8,5
L-Glutamină	4,58	2,61	18,95		16+		15,3+					2,0	16+
Glicocol	7,87	5,75	21,05	25,71	3,5	23,0	3,6	6,68	18,91	13,66	22,63	5,6	3,6
Raport E/T	2,76	2,92	1,72	2,06	3,5	3,2	3,2	2,27	1,5	2,5	2,25	3,23	3,2

Azot total pentru toate soluțiile = 16 g.

la adultul de 70 kg). Multe din soluțiile prezentate în tabelul XV.5 corespund acestui criteriu. Practic, Institutul de control al medicamentului nu a admis la import decît 3 astfel de soluții. Din soluțiile considerate corespunzătoare se administrează pentru stările de „inaniție de repaus“ soluții cu raport E/T reduse (2 sau mai mic), iar pentru stările de „inaniție de *stress*“, cele cu un raport E/T mai mare de 2,5. Cantitatea de soluție administrată depinde de catabolismul azotat determinat după metodologia descrisă și de concentrația soluției. Trebuie să se acorde o deosebită atenție faptului că soluțiile, chiar cu o denumire identică, pot avea concentrații de aminoacizi diferite, și deci conținutul de aminoacizi și calorii diferite. Dintre soluțiile aprobate la import în țara noastră citām următoarele:

Salviamin

se găsește în următoarele concentrații:

2% — L×2	3,06 g N/l	600 Kcal/l
4% — L×4	6,12 g N/l	680 Kcal/l
		E/T = 2,92
6% — L×6	9,18 g N/l	770 Kcal/l
8% — L×8	12,24 g N/l	850 Kcal/l
10% — L×10	15,30 g N/l	1 010 Kcal/l.
	X = Xilită	

Aminosteril

Aminosteril	L 400	5%	8,46 g N/l	400 Kcal/l
E/T = 1,5	L 600	5%	8,46 g N/l	600 Kcal/l
	L forte	10%	16,92 g N/l	800 Kcal/l

conțin Sorbitol

Aminosteril KE	50%	E/T = 2,5	8,20 g N/l	800 Kcal/l

conține Sorbitol sau Xilită și Sorbitol

Aminoplasmal

3%	LS 3	4,82 g N/l	520 Kcal/l	E/T = 2,64
5%	LG 5	8,03 g N/l	600 Kcal/l	
10%	LS 10	16,06 g N/l	800 Kcal/l	

De asemenea trebuie să se dea atenție conținutului în ioni. Există pentru anumite nevoi, în nefrologie, soluții fără conținut ionic, altele, care nu au nici hidrocarbonate. Unele soluții (Aminosteril) conțin în afară de ioni și vitamine: riboflavină, nicotinamidă, pantotenat, piridoxină.

Criterii de administrare la bolnavii cu sindrom uremic (uree mai mare sau egală cu 75 mg%) determinat de: insuficiența renală acută, cronică sau de condiții postoperatorii sau postagresive, insuficiența renală de origine prerenală și hipercatabolism. Acești bolnavi pot primi soluții compuse numai din aminoacizi esențiali cu adaos de histidină, în asociație cu un aport caloric mare (30—40 cal./kgcorp). Administrarea acestor soluții alături de soluții calorice glucidice pentru bolnavii în stare postagresivă și glucidice-lipidice pentru cei în stare de inaniție de repaus, se bazează pe descoperirea faptului că radicalii amoniu, pot fi reutilizați pentru sinteza proteică ca sursă de azot nespecific în condițiile în care este asigurat un aport caloric suficient și un aport corespunzător de aminoacizi esențiali (Giordano). Faptul a fost semnalat încă din 1964 de Giovanetti și Maggiore, care au inaugurat dieta ou+paste făinoase, reluată de Kluthe în dieta ou-cartof (KE). Ambele diete hipercalorice (35—40 cal./kgcorp) au aport minimal de proteine, de înaltă valoare biologică (0,3—0,4 g proteine/kgcorp).

În legătură cu stadiul evolutiv al uremiei, aportul proteic și tipul de soluții ce trebuie utilizate în alimentația parenterală sînt redate în tabelul XV.6.

Tabelul XV.6

Aportul protidic și tipul de soluții de aminoacizi în stadiile evolutive ale uremiei

Stadiul evolutiv	Uree sanguină (mg%)	Creatinină sanguină (mg%)	Aport proteic
Compensat	<100	3—4	1 g/kgcorp 0,15 g N/kgcorp Sol. AA complete, dar cu E/T mare
Retenție compensată	100—150	3—6	0,5—0,6 g/kgcorp 0,08—0,096 g N/kgcorp Sol. AA esențiali
Preuremie Uremie	>150	6—7	0,35—0,4 g/kgcorp 0,056—0,064 g N/kgcorp Sol. AA esențiali

Trebuie menționat faptul că în structura lor soluțiile de aminoacizi esențiali nu sînt nici ele identice; tabelul XV.7 redă compoziția a 3 tipuri de astfel de soluții, bazate pe nevoi sau pe regimul ou-cartof (KE).

Tabelul XV.7

Soluții de aminoacizi esențiali

Fără hidrocarbonate		Xilită	Xilită+Sorbitol
	Azotemie Pfrimer	EAS Uro-Salvia	Aminosteril KE Fresenius/Nephro
L-Izoleucină	7—00/1	7—60	7—52
L-Leucină	11—00	11—60	11—38
L-Lizină	8—00	10—88	9,63
L-Metionină	11,00	9,60	6,54
L-Fenilalanină	11,00	13,76	7,76
L-Treonină	5,00	6,40	6,78
L-Triptofan	2,51	2,80	2,91
L-Valină	8,00	8,96	9,53
L-Histidină	5,49	4,40	4,90
AA totali	69,00 g/l	76	67
Azot total	8,80 g/l	9,60	8,8

Soluțiile se prezintă în flacoane de 250 ml conținînd 1/2—1 rație azotată pentru 24 ore.

Mai recent, a fost propusă utilizarea cetoacizilor corespunzători aminoacizilor esențiali (aminoacizi dezaminați) în locul acestora pentru a realiza o fixare mai intensă a resturilor azotate în sinteza proteică. Toate soluțiile conțin și histidină, aminoacid care în condiții de uremie devine esențial (nu este sintetizat). Aplicarea acestor regimuri parenterale cu aport mare caloric și aminoacizi esențiali în caz de uremie se face menținînd un strict control asupra aportului hidroionic. Soluțiile de aminoacizi esențiali sînt foarte utile și pentru suplimentarea regimurilor hipoproteice severe. Astfel, după Bergström, se poate reduce aportul oral proteic la 0,3—0,4 g proteine (0,048—0,064 g N/kgcorp), dacă se suplimentează regimul cu aminoacizi esențiali.

Aminoacizii esențiali sînt utilizați în aceste condiții la bolnavii în dializă cronică program — atît pe cale orală ca supliment al dietei, cît și în perfuzie aplicată mai ales după ședințele de hemodializă, după ce s-a dovedit că aplicarea lor în cursul hemodializei este prost tolerată și neeconomică prin pierderi masive în dializat.

Criterii de administrare la bolnavii cu insuficiență hepatică. Problema aportului proteic la bolnavii cu insuficiență hepatică este la fel de delicată ca și cea a bolnavilor în insuficiență renală. Există aceeași dilemă — pe de o parte necesitățile globale de azot ale mecanismului de sinteză proteică și pe de altă parte incapacitatea ficatului de a face față metabolizării corecte a aminoacizilor și a fragmentelor azotate și neazotate rezultate din metabolizarea lor.

În lipsa unui aport proteic satisfăcător, însuși ficatul își agravează suferința. Problemele puse de metabolismul proteic în insuficiența hepatică sînt de mai multe feluri.

1. Encefalopatia hepatică definește tulburările morfofuncționale cerebrale exprimate pe plan clinic, psihic și/sau electroencefalografic produse de insuficiența hepatică cronică hepatoportală, cît și de stările acute de comă din cadrul hepatitelor. Incriminate în producerea encefalopatiei par să fie o serie de substanțe de origine parțial intestinală a căror prelucrare hepatică este deficitară, cum sînt:

— Derivați ai anumitor acizi, cum este amoniacul care ia naștere în intestin și este îndepărtat în ciclul ureic Krebs din ficat, a cărui întreținere și accelerare se poate face prin aport de arginină și ornitină, aminoacizi ce trebuie deci să intre în compoziția soluțiilor folosite pentru o acțiune antiamoniacală.

— Acid alfa-aminobutiric și metantinol (metilmercaptan) rezultați din metabolismul viciat al metioninei, a cărei cantitate trebuie deci să fie cît mai mică în soluțiile folosite în insuficiența hepatică.

— Corpi fenolici (acizi beta-hidroxifenolici) produși cu efect neurotoxic al metabolismului fenilalaninei și tirozinei.

În afară de aceasta, concentrația plasmatică a unor aminoacizi cum este triptofanul crește și crește și difuziunea sa în S.N.C., iar cea a aminoacizilor cu catenă ramificată scade.

Soluțiile de aminoacizi folosite pentru nutriția parenterală și corectarea unora din tulburările biochimice ce stau la baza patogeniei encefalopatiei hepatice trebuie să țină seama de modificările menționate mai sus și nu pot fi înlocuite cu soluțiile uzuale de aminoacizi, care pot agrava evoluția encefalopatiei.

2. Soluțiile pentru insuficiența hepatică, care conțin arginină, ornitină, acid glutamic cu unii factori lipotropi (colina, betaina) sau hepatoprotectori au efecte limitate întrucît nu reușesc să stimuleze sinteza proteică hepatică. Numai un aport caloric glucidic suficient, alături de un aport aminoacidic echilibrat și care ia în considerație elementele enumerate mai sus, pot face aceasta. În insuficiența hepatică, ca și în insuficiența renală, alimentația parenterală (sau orală) corectă joacă un rol terapeutic direct, favorizînd refacerea celulară prin sinteză proteică.

Compoziția unei soluții moderne pentru alimentația parenterală și tratamentul insuficienței hepatice este prezentată în tabelul XV.8.

Tabelul XV.8

	5%	8%
L-Izoleucină	6,50	10,40
L-Leucină	8,18	13,09
L-Lizină	4,30	6,88
L-Metionină	0,40	1,10
L-Cisteină	0,52	0,52
L-Fenilalanină	0,55	0,88
L-Treonină	2,75	4,40
L-Triptofan	0,44	0,70
L-Valină	6,30	10,08
L-Arginină	6,70	10,72
L-Histidină	1,75	2,80
Glicocol	3,73	5,82
L-Serină	1,40	2,24
L-Alanină	2,90	4,64
L-Prolină	3,84	5,73
Aminoacizi totali	50 g/l	80 g/l
Azot total	8,1 g/l	12 g/l
Acid acetic	5 g/l	7,86 g/l

Această soluție este indicată în toate formele de insuficiență hepatică, cu și fără encefalopatie, ce apar în hepatitele acute, hepatite cronice agresive, hepatite de alte origini, în hemoragia digestivă superioară pe fond cirotic, encefalopatia hepatică portală etc.

Contraindicațiile sînt date de lipsa stării de insuficiență hepatică, cînd soluția nu corespunde necesităților (insuficiență renală, hiperhidratare, diselectrolitemii grave).

Doza de administrare este de 1,7—2,1 ml/kgcorp/oră pentru soluția de 5% și de 1,3—1,5 ml/kgcorp/oră pentru cea de 8%. Doza maximă de 24 ore este de 1,5 g aminoacizi/kgcorp/24 ore în asociație cu un aport caloric corespunzător (30—35 Kcal./kgcorp/24 ore). În general, este suficientă o doză de 0,7—1,0 g aminoacizi/kgcorp/24 ore.

MODELE DE REGIMURI PARENTERALE

Regimurile se prescriu în funcţie de tipul de inaniţie pe care îl prezintă bolnavul şi de rata metabolismului său. Pentru semiinaniţia de repaus (non-*stress*) cu rata metabolică joasă sub 30 cal./kgcorp se va asigura o alimentaţie mixtă, iar administrarea parenterală va cuprinde numai cantitatea de calorii şi azot necesare completării raţiei orale, cînd aceasta singură nu poate acoperi în întregime necesarul organismului (gastrite, enterite, colite, insuficienţe digestive, fistule digestive etc.).

Aportul caloric va putea varia între 500—1 500 Kcal., iar aportul azotat între 4—6 g. Se pot utiliza pentru aportul caloric oricare din sursele amintite, de obicei glucoză în concentraţie de 10%. Pentru aportul azotat se pot utiliza soluţii cu o compoziţie adecvată, mai bogate în aminoacizi neesenţiali (soluţii non-*stress*).

Exemplul nr. 1

Glucoză 10%—1 500 ml=600 Kcal.
Aminosteril L 400—500 ml=200 Kcal. N=4,23 g
Salviamin L×4—500 ml=800 Kcal. N=3,069 g

Exemplul nr. 2

Glucoză 10%—1 000 ml=400 Kcal
Intralipid 10%—500 ml=500 Kcal.
Aminosteril L×6—1 000 ml=770 Kcal. N=8,46 g (sau Salviamin L×4—1 000 ml==680 Kcal. N=6,12 g)

Calea de administrare este orice venă periferică. Se preferă perfuzia intermitentă repartizată în 2 prize (a.m. şi p.m.). Soluţiile de aminoacizi vor fi perfuzate concomitent cu soluţiile de aport caloric şi la ritmul prescris în instrucţiuni — de obicei nu peste 40 pic./min.

Pentru cazurile de inaniţie totală de repaus, aportul parenteral va trebui să asigure întreg necesarul caloric şi azotat — de obicei între 1 800 şi 2 500 Kcal. şi 6—10 g N.

Pot fi utilizate aceleaşi soluţii, la nevoie îmbogăţite cu alcool:

Exemplul nr. 1

Glucoză 10% Alcool 5%	āā 1 000 ml=750 Kcal.
Glucoză 10%	1 000 ml=400 Kcal.
Salviamin L×6	1 000 ml=770 Kcal. — 9,2 g N
(sau Aminosteril L—600	1 000 ml=600 Kcal. — 8,46 g N)
(sau Salviamin L×4	1 000 ml=680 Kcal. — 6,12 g N)
Total	4 000 ml=1 750—1 920 Kcal.

Exemplul nr. 2

Glucoză 10% Alcool 5%	$\overline{\text{aa}}$ 1 500 ml=1 125 Kcal.
Intralipid 10%	500 ml=500 Kcal.
Aminosteril L—600	1 000 ml=600 Kcal. — 8,46 g N
(sau Aminosteril KE-800	1 000 ml=800 Kcal. — 8,20 g N)
Total	4 500 ml=2 225—2 425 Kcal.

Şi aici perfuzia poate fi executată în vene periferice şi este preferabil să fie intermitentă, în 2 sau 3 prize, pentru a permite mobilizarea bolnavului. Soluţiile de aminoacizi vor fi administrate în perfuzie concomitentă cu soluţiile de aport caloric la ritmul prescris pentru a li se asigura o metabolizare optimală. Pentru condiţiile în care aportul lichidian trebuie limitat la volume în jur de 1 500 ml, se vor utiliza soluţii concentrate:

Exemplul nr. 1

Glucoză 40%	1 000 ml	1 600 Kcal.	
Salviamin L×8	500 ml	425 Kcal.	6,12 g N
Total	1 500 ml	2 025 Kcal.	

Exemplul nr. 2

Glucoză 40% Alcool 5%	750 ml	1 462 Kcal.	
Aminosteril KE-800	750 ml	600 Kcal.	6,33 g N
Total	1 500 ml	2 062 Kcal.	

Exemplul nr. 3

Glucoză 40% Alcool 5%	500 ml	975 Kcal.	
Intralipid	250 ml	500 Kcal.	
Aminosteril KE-800	750 ml	600 Kcal.	6,33 g N
Total	1 500 ml	2 075 Kcal.	

Aportul azotat al acestor regimuri este la — sau chiar sub — limită pentru unii bolnavi. Ţinînd însă seama de faptul că există şi soluţii de aminoacizi concentraţi de 8—10 şi chiar 12% aportul azotat poate fi asigurat integral chiar şi cu volume minime de lichid (500 ml Salviamin L×6 conţin 9,2 g N). Astfel de regimuri nu pot fi administrate decît pe un cateter cav superior, iar ritmul de perfuzare trebuie să fie continuu şi foarte lent, aproximativ 15—20 pic./min. (1 500 ml în 1 440 minute).

Toate aceste regimuri trebuie completate cu aport ionic corespunzător nevoilor (Na, K, Ca, Mg, Cl, PO_4 etc.), precum şi cu vitamine de toate tipurile, mai ales din cele hidrosolubile, în cantităţile necesare pe 24 ore. Unele soluţii conţin cantităţi minimale din unele vitamine ca riboflavina (2 mg), nicotinamida (15 mg), pantotenat (10 mg), piridoxină (2 mg), la care mai trebuie adăugate acid ascorbic (100—150 mg), aneurină (10—50 mg), ciancobalamină (0,05 mg), biotină (50 mg); vitaminele liposolubile A, D vor fi administrate în injecții i.m. la intervale de cîteva săptămîni. În practică, utilizînd fiolele pe care le avem la dispoziție, vom administra zilnic cîte o fiolă din următoarele: Vit.C_{200}, B complex, piridoxină, pantotenat.

Același tip de regim este valabil și pentru inaniția posttraumatică (operatorie), tardivă, care apare ca o consecință a imposibilității de reluare a alimentației orale după o traumă sau intervenție chirurgicală cauzată de o disfuncție temporară sau o malfuncție iatrogenă a tubului digestiv.

Inanițiile de stress necesită o serie de măsuri speciale. În inaniția posttraumatică precoce (postoperatorie) sau în plină evoluție a unei boli ce provoacă condiții de agresiune și „reacție", ca și în inaniția septică, condițiile metabolice sînt complet diferite de cele din inanițiile de repaus. Rata metabolică mult crescută, la nivele de 40—60 și mai multe cal./kg, necesită un aport caloric corespunzător, iar pierderile de N de 15—30 g, în unele cazuri chiar de 40—60 g (arși), necesită aporturi corespunzătoare. Din fericire, în marea majoritate a cazurilor ne situăm la nivele medii sau submedii, ceea ce face posibilă o echilibrare a bilanțului azotat și caloric. În cazurile extreme, aportul nu va putea acoperi decît parțial pierderile survenite și este datoria terapeutului de a suprima sau diminua cauza pierderilor printr-o terapie specifică adecvată.

Pentru aportul caloric sînt recomandate soluții de hidrați de carbon de diferite tipuri în amestec; dată fiind toleranța scăzută pentru glucoză, se vor prefera soluții conținînd și xilită.

Se vor utiliza soluții în concentrație optimă pentru ca, cu volumul de lichid permis de bilanțul hidric, să se asigure aportul caloric necesar.

De asemenea vor fi utilizate numai soluții de aminoacizi cu procent ridicat de aminoacizi esențiali (soluții de *stress*) în concentrații adecvate. Nu vor fi utilizate emulsiile lipidice din cauza mobilizării endogene și așa ridicate. Poate fi utilizat alcoolul etilic.

Exemplul nr. 1

Glucoză 20%	1 000 ml	800 Kcal.	
Fructoză 20%	1 000 ml	800 Kcal.	
Salviamin L×6 (Xilită 10%)	1 000 ml	770 Kcal.	9,2 g N
	3 000 ml	2 370 Kcal.	

Exemplul nr. 2

Glucoză 40%	1 000 ml	1 600 Kcal.	
Fructoză 20%	1 000 ml	800 Kcal.	
Aminosteril KE-800	1 500 ml	1 200 Kcal.	12,3 g N
	3 500 ml	3 600 Kcal.	

Soluțiile glucozate vor fi adiționate cu insulină, o unitate/4—5 g glucoză. Soluțiile de fructoză sau Sorbitol vor fi adiționate cu insulină, o unitate/8—10 g. Se vor adăuga și cantitățile necesare de ioni și vitamine. Calea de administrare este exclusiv prin cateter cav superior.

În regimurile expuse, s-a presupus că funcția renală poate compensa aportul eventual crescut de lichide. De multe ori însă, chiar în afara unei patologii renale, în situația de *stress* se instalează un hiperaldosteronism și un sindrom antidiuretic, care determină de obicei o retenție hidrosalină. Fenomenul va trebui să fie compensat prin diuretice și antialdosteronice injectabile, în vederea menținerii unui bilanț hidric corect și a evitării cu orice preț a hiperhidratării care poate apărea cu ușurință. De asemenea a se va evita creșterea aportului hidric o dată cu creșterea eventuală a diurezei, care poate fi datorită și unei producții crescute de apă endogenă.

În insuficiența renală, problema alimentației parenterale nu se pune decît în condițiile în care din anumite motive nu există toleranță gastrică. Acesta este cazul mai ales la bolnavii cu insuficiență renală acută, sau în stadiile terminale ale insuficienței renale cronice la bolnavii nedializați. În insuficiența renală acută, alimentația parenterală trebuie să aducă un aport energetic și plastic optimal într-un volum de lichide în general redus, adaptat nivelului diurezei prezente.

Pentru bolnavii anurici sau cu diureze minimale, aportul hidric se va limita la 750—1 250 ml/zi în funcție de ritmul dializelor și a volumului hidric sustras prin ultrafiltrare (controlat prin cîntărirea bolnavului).

Regimul parenteral al acestor bolnavi va fi asigurat prin glucide în soluție concentrată și aminoacizi esențiali.

Exemplul nr. 1

Glucoză 40%	500 ml	800 Kcal.	
AA esențiali	250 ml		2,2 g N

Exemplul nr. 2

Soluție GL×70%	500 ml	1 400 Kcal.	
AA esențiali	250 ml		2,2 g N

Exemplul nr. 3

Glucoză 40%	1 000 ml	1 600 Kcal.	
AA esențiali	250 ml		2,2 g N

— Toate soluțiile vor fi fără electroliți.

Dacă diureza este peste 500 ml, volumul lichidian va putea fi crescut proporțional. De asemenea, dacă bolnavul este dializat la intervale scurte (1—2 zile) și nivelul uremiei este sub 1 g, se pot adăuga și soluții de aminoacizi de tip *stress* mărindu-se aportul azotat, întrucît nu se mai poate conta pe fenomenul de reconversiune al aminoacizilor esențiali din amoniacul resorbit din intestin. De exemplu, la un bolnav cu diureză de 800 ml și uree de 0,75 mg% cu dializă frecventă, aportul lichidian poate depăși 1 500 ml/24 ore.

Exemplu:

Glucoză 40%	750 ml	1 200 Kcal.	
Salviamin L×6	750 ml	385 Kcal.	6,9 g N

În insuficiența renală acută, atîta timp cît persistă o stare septică sau de șoc, nu este permisă administrarea soluțiilor lipidice. Dacă însă cauza primară a fost îndepărtată și sindromul de reacție adrenohipofizo-corticosuprarenaliană s-a șters, aportul caloric poate fi asigurat și din emulsii lipidice.

Exemplu:

Intralipid 20%	500 ml	1 000 Kcal.	
Aminoacizi esențiali	250 ml		2,2 g N
sau Lipofundin (Intralipid 10%)	1 000 ml	1 000 Kcal.	
Aminoacizi esențiali	250 ml		2,2 g N

Avantajul acestui tip de aport este că poate fi administrat în perfuzie pe vene periferice.

SISTEMELE ȘI CĂILE DE ADMINISTRARE ALE PERFUZIILOR

Pentru administrarea perfuziilor de echilibrare și alimentație se utilizează de preferință venele sistemului cav superior — începînd cu cele periferice de la nivelul mîinii, antebrațului sau brațului și, la nevoie, abordînd venele mari: subclavia, jugulara internă sau joncțiunea jugulo-subclaviară și avansînd cateterul pînă la nivelul venei cave superioare.

Venele sistemului cav inferior (venele piciorului, safena, tibiala anterioară) nu trebuie să fie utilizate pentru perfuzie prelungită sau pentru soluții hipertone întrucît pot apărea fenomene de refluare în venele pelvine (iliaca internă) sau tromboze, uneori cu consecințe grave. În multe țări, abordul venelor sistemului cav inferior nu este permis decît pentru perfuzarea sîngelui sau, în caz excepțional, în urgențe, pentru soluții medicamentoase sau volemice pe durată de timp limitată. Venele periferice cele mai utilizate sînt: venele dorsale ale mîinii, vena radială — în tabachera anatomică, venele antebrațului, venele plicii cotului, care toate pot fi abordate prin puncție. Pentru venele plicii cotului se atrage atenția asupra posibilității puncției arterei humerale, care este periculoasă, dacă se face puncția cu acul montat la seringă și se execută o injectare a unor substanțe potențial iritante. În acest caz și în prezența unei T.A. normale, perfuzia nu va curge sau va reflua în sistemul de perfuzie care se va umple cu sînge; în caz de hipotensiune, perfuzarea devine posibilă și este periculoasă dacă lichidul este iritant sau hiperton (tromboză arterială). Venele antebrațului, ale plicii cotului și venele brațului pot fi descoperite chirurgical și cateterizate la vedere, atunci cînd puncția nu este posibilă. Venele cateterizate pot fi utilizate cîteva zile, dar chiar dacă se evită utilizarea unor soluții hipertone sau se împinge cateterul pînă la venele mari (subclavie — cavă) flebita chimică nu poate fi evitată. Pentru descoperire, vena cea mai indicată este cefalica — în spațiul Mohrenheim (deltopectoral) cu împingerea cateterului în subclavie sau cava superioară, întrucît dă proporția cea mai redusă de neplăceri. Metodele cele mai acceptate azi sînt cele de cateterizare percutană a venelor cave superioare pe calea venei subclavii sau jugulare interne. Vena subclavie poate fi cateterizată pe 2 căi: subclaviculară și supraclaviculară, iar vena jugulară internă poate fi abordată fie în treimea ei proximală (la baza gîtului prin mușchiul sternocleidomastoidian), fie la convergența sa cu vena subclavie. Tehnicile de abord nu sînt dificile, însă necesită un utilaj adecvat și un exercițiu corespunzător. Redarea lor în acest capitol depășește cadrul expunerii de față. Pentru cateterizare se utilizează următoarele tipuri de dispozitive:

1. Ace de oțel.
2. Ace cu cateter de plastic montat în exterior.
3. Catetere de plastic introduse prin puncție cu ac.

Există diferite variante adaptate fie puncției venelor periferice, fie pentru puncția subclaviei.

4. Catetere introduse prin tehnica Seldinger, în care puncția vasului se execută cu un ac prin care se introduce un conductor din coardă cu ac metalic peste care se introduce cateterul.
5. Cateter de plastic introdus prin descoperire chirurgicală a venei.

Pentru regularizarea și stabilizarea ritmului perfuziilor se utilizează sisteme speciale:

— reglatoare de debit calibrate în dispozitivul de perfuzie;
— pompe reglatoare de debit cu control electronic.

Pentru alimentarea parenterală ambulatorie s-au constituit pompe peristaltice alimentate din baterie, iar soluțiile perfuzabile au fost ambalate în saci de plastic cu volum de 1—2 litri. Întreg dispozitivul poate fi purtat și este conectat de obicei la un cateter cav superior.

ANEXĂ

TABELE DE COMPOZIȚIE A PRODUSELOR ALIMENTARE

I. CONȚINUTUL ÎN PROTIDE, LIPIDE, GLUCIDE

(în grame la 100 g de aliment consumabil)

Nr. crt. 0	Denumirea alimentului A	Partea necomestibilă % 1	Necesarul pentru 100 g produs comestibil în g 2	Apă % 3	Protide % 4	Lipide % 5	Glucide % 6	Calorii 7
	LAPTE ȘI PREPARATE							
1.	Lapte de vacă integral	—	100	87,5	3,5	3,5	4,5	65
2.	Lapte de vacă normalizat	—	100	88,0	3,5	1,7	4,9	50
3.	Lapte smîntînit	—	100	90,0	3,5	0,1	5,0	36
4.	Lapte de bivoliță	—	100	81,0	5,0	8,0	5,2	116
5.	Lapte de oaie	—	100	81,0	6,0	7,5	4,6	113
6.	Lapte de capră	—	100	87,5	3,5	3,7	4,5	67
7.	Lapte bătut de vacă	—	100	87,0	3,2	2,9	5,5	63
8.	Chefir	—	100	87,0	4,0	2,8	1,0	59
9.	Sana	—	100	88,0	3,5	3,6	1,0	64
10.	Iaurt din comerț	—	100	90,0	3,2	2,6	4,0	54
11.	Lapte praf	—	100	4,0	27,0	24,0	10,0	498
12.	Brînză foarte grasă de vacă	—	100	61	44,0	15,5	7,0	248
13.	Brînză grasă de vacă	—	100	70	13,0	9,0	4,5	155
14.	Brînză dietetică de vacă	—	100	75	18,0	—	4,0	90
15.	Brînză de burduf	—	100	40,9	27,4	27,4	9,5	360
16.	Telemea de oaie	—	100	51,3	18,9	24	1,0	305
17.	Telemea de vacă	—	100	54,2	19,4	20,4	1,0	273
18.	Cașcaval Dobrogea	—	100	32	28,6	32,4	1,0	423
19.	Cașcaval Penteleu	—	100	50	26	19	1,0	283
20.	Olanda	—	100	36,4	31,4	25,4	0,2	365
21.	Brînzeturi topite	—	100	52	7	36	0,9	366
	PRODUSE LACTATE PENTRU COPII							
1.	Lapte praf Lactosan	—	100	4,0	25,0	26,0	40,0	508
2.	Lapte praf Glucolact	—	100	3,7	15,8	13,9	59,4	438
3.	Lapte praf Lacto I	—	100	4,0	21,3	13,3	58,0	449

0	A	1	2	3	4	5	6	7
4.	Lapte praf Lacto II	—	100	4,0	21,3	13,3	58,0	449
5.	Lapte praf Cazeolact	—	100	6,0	60,0	2,0	24,0	363
6.	Brînzeturi topite pentru copii, cu diverse arome	—	100	55,0	17,7	11,0	15,5	238

CARNE ȘI PREPARATE

1.	Carne de vacă slabă	30	143	73,0	20,4	2,2	—	104
2.	Carne de vacă semigrasă	30	143	70,0	17,0	7,0	—	134
3.	Carne de vacă grasă	30	143	62,0	12,0	24,5	—	277
4.	Carne de porc slabă	20	125	72,0	20,4	6,3	—	142
5.	Carne de porc semigrasă	20	125	56,0	16,0	24,7	—	295
6.	Carne de porc grasă	20	125	49,0	15,0	30,0	—	340
7.	Carne de oaie	25	133	54,0	17,0	12,0	—	131
8.	Carne de miel	30	143	62	18,0	20,0	—	260
9.	Carne de găină	23	137	64,6	21,0	6,0	—	142
10.	Carne de pui de găină	28	141	70,4	20,1	10,2	—	177
11.	Carne de curcă	12	114	65,8	24,5	8,5	—	179
12.	Carne de gîscă semigrasă	14	116	60,8	18,4	20,0	—	261
13.	Carne de rață	14	116	75,0	19,6	6,0	—	136
14.	Carne de iepure	16	118	75,0	22,0	1,0	—	100
15.	Creier de bovine	—	100	78.0	10,5	9,0	—	127
16.	Ficat de bovine	—	100	70,0	19,7	3,0	—	109
17.	Rinichi de bovine	—	100	75,0	18,0	5,0	—	120
18.	Inimă de bovine	—	100	78,0	17,0	4,0	—	107
	De tip prospături							
19.	Pariser, Crenwurst, Polonez	—	100	58,0	13,0	26,0	—	295
	De tip semiafumat							
20.	București, Cracauer, Vînătoresc, Italian, Rusesc	—	100	45,0	17,0	34,0	—	391

SALAMURI CRUDE

1.	Sibiu	—	100	24,1	26,5	43,1	—	312
2.	Salam de vară	—	100	27,0	20,0	17,0	—	579
3.	Muntenia, Bicaz	—	100	47,7	20,0	28,6	—	348
4.	Cîrnați Debrețin	—	100	51,0	18,0	26,9	—	321
5.	Trandafir, Cabanos	—	100	45,8	19,4	31,73	—	374
6.	Caltaboș alb	—	100	62,0	18,2	19,7	—	258
7.	Dîmbovița	—	100	62,0	16,3	17	—	225
8.	Șuncă presată	—	100	53,2	24,9	20,7	—	294
9.	Mușchi țigănesc	—	100	50,5	21,6	26,3	—	333
10.	Tobă I	—	100	55	23	22	—	200
11.	Leberwurst	—	100	53,0	16,8	30,1	—	349
12.	Pateu de ficat	—	100	58,9	19,6	19,5	—	261
13.	Hașeu din carne de porc	—	100	56,0	16,6	25,5	—	305
14.	Conserve din porc în suc propriu	—	100	63,0	20,5	14,9	—	223
15.	Conserve din vacă în suc propriu	—	100	69,3	21,6	8,6	—	168
16.	Carne vită cu fasole	—	100	74,6	10,0	6	9,4	135
17.	Carne porc cu fasole boabe	—	100	69,0	6,0	6	19	158
18.	Carne porc cu mazăre	—	100	72,2	7,8	10,0	10,0	166

0	A	1	2	3	4	5	6	7
	PEȘTE ȘI PREPARATE							
	Pește de apă dulce							
1.	Crap	55	222	77	18,9	2,8	—	104
2.	Crap de eleșteu	55	222	73	16,0	10,1	—	160
3.	Șalău	40	167	78,4	19,4	0,4	—	83
4.	Știucă	45	182	79,4	19,1	0,4	—	82
5.	Somn pană	12	114	63,5	16,8	18,8	—	244
6.	Scrumbii de Dunăre	45	182	57,6	14,2	25,9	—	299
	Pește marin							
7.	Calcan	60	250	80	17	2	—	88
8.	Morun	12	114	76,2	17,5	4,7	—	115
9.	Nisetru	12	114	67,7	18,5	17,3	—	237
10.	Stavrid de Marea Neagră	65	286	77,4	16,6	5,1	—	115
	Pește oceanic							
1.	Cod	45	182	78	19	1	—	87
2.	Hering	70	330	70	18,0	10,0	—	167
3.	Macrou	65	286	73	22	10	—	183
4.	Stavrid	65	286	75	21	3	—	114
	CONSERVE DIN PEȘTE							
	Apă dulce							
1.	Crap în sos tomat	—	100	75,6	10,6	6,9	4,3	125
2.	Știucă în sos tomat	—	100	78,4	11,7	4,3	2,7	99
3.	Caras în sos tomat	—	100	76,7	11,5	6,2	3,4	118
4.	Babușcă în sos tomat	—	100	77,9	11,1	5,6	3,4	112
	Oceanic							
1.	Cod în sos tomat	—	100	78,2	14,9	1,3	2,9	85
2.	Hering în sos tomat	—	100	69,4	16,2	10,4	1,8	170
3.	Macrou în sos tomat	—	100	70,93	14,5	10,6	1,6	164
4.	Stavrid în sos tomat	—	100	73,5	15,5	6,6	—	125
	CONSERVE DE PEȘTE CU ADAOS DE LEGUME							
	Apă dulce							
1.	Ghiveci de știucă	—	100	82	9,7	2,7	3,0	77
2.	Ghiveci de plătică	—	100	79	10,2	3,3	3,7	87
	Oceanic							
1.	Ghiveci de macrou	—	100	78,3	10,2	5,4	4,1	109
2.	Ghiveci de stavrid	—	100	87,9	11,0	3,8	3,3	94
	CONSERVE DE PEȘTE ÎN ULEI							
1.	Scrumbie de Dunăre	—	100	45,5	12,4	39,1	—	414
2.	File macrou în ulei	—	100	61,3	16,2	20,7	—	259
3.	Heringi în ulei	—	100	53,8	13,7	28,9	—	325
	CONSERVE DE PEȘTE TIP HAȘE							
1.	Hașe de cod	—	100	65,5	14,0	8,5	8,5	171
2.	Hașe de stavrid	—	100	66,6	15,2	9,0	8,2	180
3.	Hașe de macrou	—	100	61,7	12,6	14,5	8,1	220

0	A	1	2	3	4	5	6	7

CONSERVE DE PEȘTE DE TIP RASOL

1.	Rasol de știucă	—	100	81,2	16,0	0,9	—	74
2.	Rasol de șalău	—	100	79,3	17,1	1,2	—	81
3.	Rasol de macrou cu legume	—	100	81,3	9,6	3,4	3,4	88

SEMICONSERVE DE PEȘTE

1.	File de sardină în ulei	—	100	56,5	19,3	21,6	—	280
2.	Sardela tip Lissa-stavrid	—	100	52,2	19,5	20,0	—	266
3.	Chilcă în sos picant	—	100	71,9	17,5	4,7	—	115
4.	Sardeluță în sos picant	—	100	62,2	19,5	12,1	—	192
5.	Icre crap	—	100	69,0	25,0	3,0	—	130
6.	Icre știucă	—	100	69	27,0	1,5	—	125
7.	Icre negre (Caviar)	—	100	58,9	26,0	15	—	246
8.	Icre Manciuria	—	100	51	31	12	—	256

OUĂ

1.	Ou de găină, integral	—	100	72	14	12	0,6	174
2.	Gălbenuș de ou de găină	—	100	52	16	32	0,3	361
3.	Albuș de ou de găină	—	100	86	13	0,2	0,5	57
4.	Un ou de rață (cca 60 g)	—		42	7	8	0,2	104

LEGUME PROASPETE

1.	Ardei gras verde	27	137	93,5	1,1	0,2	2,5	17
2.	Ardei gras roșu	27	137	90,2	1,3	0,4	7,3	39
3.	Cartofi noi	—	100	82,5	1,7	0,2	17,4	80
4.	Cartofi maturi	15	117	76,4	2,0	0,15	19	88
5.	Castraveți	28	139	94,3	1,3	0,2	2,9	19
6.	Ceapă verde	—	100	95,3	1	0,2	3,5	20
7.	Ceapă uscată	6	106	89,5	1,5	0,2	8	40
8.	Ciuperci	46	185	88,4	5	0,5	2,3	35
9.	Conopidă	38	162	91,6	2,8	0,3	3,9	30
10.	Dovlecei	—	100	93,7	0,9	0,1	3,2	18
11.	Fasole verde	9	110	89	2	0,2	5,7	33
12.	Mazăre verde boabe	53	212	71	8	0,5	14	96
13.	Morcovi	8	109	87,2	1,5	0,3	8,8	45
14.	Păstîrnac	20	125	80	1,4	0,5	15	72
15.	Pătrunjel rădăcini	8	109	78	1,1	0,8	10	53
16.	Pătlăgele roșii	3	103	94	1,1	0,3	3,4	20
17.	Pătlăgele vinete	24	131	91,6	1,3	0,2	4,8	27
18.	Praz	17	120	88	2,3	0,4	9,9	54
19.	Ridichi de lună	40	167	94,8	0,6	0,1	3,8	19
20.	Ridichi de iarnă	28	139	94	1,3	0,1	4,9	26
21.	Salată verde	39	164	94,2	1,9	0,3	2,9	22
22.	Sfeclă roșie	21	126	87	1,3	0,1	9	43
23.	Spanac	21	126	90,1	3,5	0,3	2	25
24.	Țelină rădăcini	39	164	87	1,4	0,3	5,9	33
25.	Urzici	—	100	80	7,9	0,7	7,1	68
26.	Usturoi	—	100	61,9	7,2	0,2	26	137
27.	Varză albă	37	137	91,7	1,8	0,2	5,8	33
28.	Varză Bruxelles	24	131	84	4	0,5	7	50
29.	Varză roșie	21	126	90,5	1,9	0,2	5,6	33

LEGUME CONSERVATE

0	A	1	2	3	4	5	6	7
1.	Conopidă în apă (conserve sterilizate)	—	100	95	0,9	—	1,5	10
2.	Dovlecei în apă (conserve sterilizate)	—	100	94	1,8	0,5	2,5	22
3.	Fasole verde obișnuită (conserve sterilizate)	—	100	94	1,4	0,4	2.5	18
4.	Fasole verde (conserve sterilizate)	—	100	95	1	0,4	2	16
5.	Fasole verde fină (conserve sterilizate)	—	100	84	1	0,4	2	16
6.	Mazăre verde boabe (conserve sterilizate)	—	100	81	6,5	0,5	10	72
7.	Mazăre fină (conserve sterilizate)	—	100	83	6,5	0,4	8	67
8.	Bame în bulion (conserve sterilizate)	—	100	90	1,5	0,6	6	36
9.	Ghiveci în bulion	—	100	84	1,4	0,5	3,7	26
10.	Tomate în bulion	—	100	94	1,7	0,4	3,1	23
11.	Vinete în bulion	—	100	95	1,0	0,5	1,5	15
12.	Ghiveci în ulei	—	100	93	2,0	8,0	4,2	100
13.	Vinete în ulei	—	100	80,5	1,8	8,0	2,4	92
14.	Tocană de legume	—	100	88	1,0	6,0	3,1	73
15.	Tomate umplute cu orez	—	100	82	1,5	8,0	7,0	109
16.	Ardei	—	100	86	1,2	8,0	8,0	112
17.	Spanac cu orez	—	100	85	2,0	8,0	2,0	91
18.	Bame în ulei	—	100	84,2	1.9	6,0	6,2	89
19.	Bulion de tomate	—	100	80	3,6	—	11,6	62
20.	Pastă de tomate	—	100	70	5,4	—	15,4	85

LEGUME DESHIDRATATE

0	A	1	2	3	4	5	6	7
1.	Cartofi rondele	—	100	10	7,8	0,4	77,0	350
2.	Ciuperci	—	100	11,7	41,7	1,7	30,8	313
3.	Morcovi	—	100	11,9	9,0	1,5	61,4	303

LEGUME MURATE

0	A	1	2	3	4	5	6	7
1.	Castraveți în oțet	—	100	95,5	0,6	—	1,5	9
2.	Gogoșari întregi în oțet	—	100	92,5	0,7	—	3,0	15
3.	Gogoșari tăiați în oțet	—	100	92,5	0,8	—	2,6	14
4.	Salată de varză roșie	—	100	93	1,0	—	3,0	16
5.	Salată de sfeclă roșie	—	100	88,5	1,0	—	8,2	38
6.	Varză acră	—	100	20,0	1,2	—	3,3	18

FRUCTE PROASPETE

0	A	1	2	3	4	5	6	7
1.	Banane	32	147	75	1,3	0,6	13,4	66
2.	Caise	7	107	85	1	—	18	57
3.	Căpșuni	4	104	90	1	1	9	50
4.	Cireșe	10	111	80	1	0,3	18	81
5.	Coacăze	4	104	92	1,5	0,6	10,2	54
6.	Fragi de pădure	5	105	87	1,3	1	9,8	54
7.	Grape-fruit	30	143	89	0,5	0,2	6,5	30
8.	Gutui	16	110	82	0,6	0,3	14,2	63

0	A	1	2	3	4	5	6	7
9.	Lămîi	36	164	86	0,9	0,7	6,2	36
10.	Mandarine	38	161	88	0,8	0,1	8,7	40
11.	Măceșe	12	114	71	4,1	1,7	21,8	107
12.	Mere	8	109	81	0,8	0,5	15,0	67
13.	Mure	4	104	81	1,6	1,4	1	77
14.	Pepeni galbeni	50	200	94	0,6	0,1	5	26
15.	Pepeni verzi	54	205	91	0,5	0,1	5,4	25
16.	Pere	14	116	83	1,0	1,0	16,0	79
17.	Piersici	12	114	89	1,0	—	10	45
18.	Portocale	30	143	87	0,8	0,2	10,1	47
19.	Prune	15	117	79	0,6	0,1	21	89
20.	Zmeură	2	102	84	1,0	1,0	14	71
21.	Struguri	6	107	81	2,1	1,7	18	98
22.	Vișine	11	112	83	1,0	0,5	14	65

FRUCTE USCATE

1.	Caise fără sîmburi	—	100	20	5,2	0,4	68	304
2.	Curmale cu sîmburi	50	200	19	1,9	0,6	74	310
3.	Mere	—	100	13	1,0	1	55	239
4.	Pere	—	100	24	2,4	0,4	70	300
5.	Piersici	—	100	24	3	0,6	69,4	302
6.	Prune cu sîmburi	17	100	20	2,5	0,5	71	306
7.	Smochine	—	100	26	4,3	1,3	58	267
8.	Stafide	—	100	17	2,5	0,5	71	306

SUCURI ȘI PASTE DE FRUCTE ȘI LEGUME

1.	Suc nat. de mere	—	100	82,2	0,09	—	17,4	72
2.	Suc nat. de mere concentrat	—	100	29,5	0,5	—	64,4	266
3.	Suc de pere	—	100	83,6	0,02	—	14,1	57
4.	Suc de prune	—	100	85,9	0,09	—	13,7	56
5.	Suc de zmeură	—	100	87,2	0,16	—	12,3	51
6.	Suc de struguri	—	100	79,5	0,13	—	20,0	83
7.	Suc de tomate	—	100	93	1,0	—	5,0	23

COMPOTURI

1.	Compot de caise	—	100	85	0,5	—	14,0	59
2.	Compot de cireșe	—	100	82	0,4	—	15,5	65
3.	Compot de gutui	—	100	82	—	—	17,0	70
4.	Compot de mere	—	100	82	0,3	—	17,5	73
5.	Compot de pere	—	100	79	0,2	—	20,5	85
6.	Compot de piersici	—	100	84	0,6	—	16,1	68
7.	Compot de prune	—	100	82	0,4	—	15,3	64
8.	Compot de vișine	—	100	82	0,4	—	15,5	65
9.	Compot de struguri	—	100	80	0,5	—	19,0	80

LEGUMINOASE USCATE

1.	Fasole boabe	—	100	13	23	1,7	47	303
2.	Linte boabe	—	100	12	25	1,9	52	333
3.	Mazăre boabe	—	100	13	21,5	1,9	53	323

0	A	1	2	3	4	5	6	7
	PRODUSE DERIVATE DIN CEREALE							
1.	Pîine de grîu albă	—	100	42,0	7,5	0,4	52	247
2.	Pîine de grîu intermediară	—	100	43,0	7,5	0,7	48	234
3.	Pîine de grîu neagră	—	100	44,4	8,4	1,2	48	242
4.	Pîine de secară	—	100	40,2	12,4	1,7	(67,7)	344
5.	Pîine graham	—	100	—	9,1	1,0	51,0	256
6.	Cornuri, chifle simple	—	100	33,5	8,2	0,4	57,1	271
7.	Cornuri, chifle cu material	—	100	32,0	8,2	4,4	61,6	327
8.	Făină de grîu extracție 75%	—	100	14,5	11,8	1,4	72	336
9.	Idem extracție 85%	—	100	14,5	11,0	1,4	71	349
10.	Făină de secară	—	100	14	8,9	1,2	74,6	353
11.	Făină de porumb	—	100	14	9,6	1,7	72,1	351
12.	Arpacaș de orz	—	100	14	9,5	1,5	72	348
13.	Orez decorticat	—	100	12,3	8,1	1,2	75,5	354
14.	Griș	—	100	4	9,4	0,9	75,9	358
15.	Fulgi de ovăz	—	100	12	13,6	6,3	63,3	374
16.	Paste făinoase obișnuite	—	100	12,5	10,9	0,6	75,6	360
17.	Paste făinoase cu ou	—	100	11,8	10,2	2,2	79,1	386
18.	Biscuiți	—	100	6	8,2	9,5	74	425
	FRUCTE OLEAGINOASE							
1.	Arahide	58	238	8	25,8	44,5	15,7	584
2.	Alune curățate	18	100	6	12	63	17	705
3.	Măsline negre	15	117	52	20	35	7,2	437
4.	Măsline verzi	15	117	41	12,5	10	8,1	177
5.	Nuci	55	222	5	21	59	3,7	650
	PRODUSE ZAHAROASE							
1.	Zahăr	—	100	0,1	—	—	100	410
2.	Glucoză	—	100	23	—	—	78	320
3.	Miere de albine	—	100	18	0,5	0,2	81	336
4.	Amidon	—	100	—	—	—	83	340
5.	Caramele cu lapte	—	100	3	—	—	96	394
6.	Caramele cu fructe	—	100	6	1,2	6,4	83,1	405
7.	Caramele cu malț	—	100	6,2	5,7	0,1	82	360
8.	Caramele cu miere	—	100	7	3,7	5	84	406
9.	Caramele cu rom	—	100	6,0	2,7	5,4	64	323
10.	Caramele cu lapte și malț	—	100	5,4	6,4	6,5	81	422
11.	Dropsuri	—	100	1,3	—	—	98,5	403
12.	Dropsuri lapte	—	100	1,3	2,3	2	95	417
13.	Drajeuri	—	100	1,2	—	—	99	405
14.	Bomboane	—	100	3,4	3,1	0,1	73,7	
15.	Bomboane ciocolată	—	100	0,9	7	33,8	66,3	574
16.	Specialități ciocolată Sinaia-Peleș	—	100	10,1	2,5	14,5	71,8	430
17.	Specialități ciocolată — Mentina	—	100	12,6	2,5	14,5	67,2	420
18.	Batoane ciocolată cu căpșuni	—	100	16,8	2,5	14,6	66,8	420
19.	Sirop de vișine	—	100	34	0,4	—	54	264
20.	Sirop de zmeură	—	100	28	0,09	—	70	288
21.	Gem de caise	—	100	25	0,65	—	58	240
22.	Gem de piersici	—	100	21	0,64	—	58	240
23.	Gem de prune	—	100	25	0,62	—	39	244
24.	Gem de zmeură	—	100	20	—	—	60	246

0	A	1	2	3	4	5	6	7
25.	Gem de vișine	—	100	24,1	0,88	—	60	250
26.	Gem de căpșuni	—	100	23	0,34	—	38	239
27.	Gem de gutui	—	100	22	0,35	—	38	239
28.	Dulceață de trandafiri	—	100	18,8	—	—	68	278
29.	Dulceață de caise	—	100	29,5	0,74	—	70	290
30.	Dulceață de vișine	—	100	34	0,77	—	68	282
31.	Jeleu afine	—	100	—	0,6	—	76	314
32.	Jeleu mure	—	100	—	0,5	—	65	269
33.	Marmeladă amestec	—	100	42	0,8	—	54	225
34.	Marmeladă extra	—	100	26,5	0,42		71	292
35.	Magiun de prune	—	100	—	1,5		55	292
36.	Pastă de măceș	—	100	33	0,8		66	274
37.	Ciocolată de menaj	—	100	1	6,5	27,5	62	536
38.	Ciocolată cu lapte	—	100	1,2	6,9	40	50	605
39.	Halva din floarea soarelui	—	100	3,7	18,8	31,5	43	546
	GRĂSIMI							
1.	Smîntînă preambalată	—	100	63,4	2.5	30	3,1	302
2.	Smîntînă vărsată	—	100	65	2,5	29,5	3	297
3.	Unt	—	100	15	6	74,0	2	721
4.	Untură de porc	—	100	0,2	0,2	99,6	—	927
5.	Untură de gîscă	—	100	0,3	0,5	99	—	923
6.	Ulei floarea soarelui	—	100	0,06	—	100	—	930
7.	Ulei floarea soarelui-soia	—	100	0,2	—	100	—	930
8.	Ulei soia	—	100	—	—	100	—	930
9.	Ulei germeni porumb	—	100	—	—	100	—	930
10.	Margarină Marga	—	100	16,5	—	825	—	767

II. CONȚINUTUL ÎN CALCIU, FOSFOR ȘI FIER

(în mg la 100 g aliment consumabil)

Nr. crt.	Denumirea alimentului	Calciu (în mg)	Fosfor (în mg)	Fier (în mg)
1	A	2	3	4
	LAPTE ȘI PREPARATE			
1.	Lapte de vacă integral	125	90	0,05
2.	Lapte de vacă normalizat	125	—	0,1
3.	Lapte smîntînit	110	60	—
4.	Lapte bivoliță	126	104	0,3
5.	Lapte bătut de vacă	125	90	0,05
6.	Iaurt din comerț	140	—	0,3
7.	Lapte praf	950	780	1,0
8.	Brînză vacă grasă	162	—	—
9.	Brînză dietetică vacă	250	180	0,5
10.	Brînză de burduf	922	624	—
11.	Telemea de vacă	500	400	0,6
12.	Telemea de vacă	496	331	—
13.	Cașcaval Dobrogea	750	480	1,3
14.	Cașcaval Penteleu	708	505	1,0
15.	Olanda	720	520	1,0

1	A	2	3	4
	CARNE ȘI PREPARATE			
1.	Carne de vacă slabă	11	230	3,3
2.	Carne de vacă semigrasă	10	205	3,5
3.	Carne de porc semigrasă	10	172	2,5
4.	Carne de oaie	10	215	3
5.	Carne de miel	9	169	2,4
6.	Carne de găină	12	230	1,5
7.	Carne de curcă	10	180	3,1
8.	Carne de gîscă semigrasă	10	180	2,0
9.	Carne de rață	10	180	1,7
10.	Carne de iepure	12	224	3,6
11.	Creier de bovine	10	336	3,6
12.	Ficat de bovine	12	320	12
13.	Rinichi de bovine	12	250	10
14.	Inimă bovină	11	240	8
15.	Limbă bovină	30	180	3
	PREPARATE DIN CARNE			
1.	Rusesc	10	180	2
2.	Șuncă presată	22	134	2
3.	Pateu de ficat	10	200	10
4.	Conserve de vită în suc propriu	53	167	3,6
5.	Carne de vită cu fasole	66	172	—
	PEȘTE ȘI PREPARATE			
1.	Crap	30	106	1,4
2.	Șalău	21	158	0,6
3.	Știucă	36	210	0,7
4.	Scrumbii de Dunăre	21	204	0,9
5.	Stavrizi	75	250	4
	CONSERVE DE PEȘTE			
1.	Crap în sos tomat	356	295	—
2.	Știucă în sos tomat	379	386	—
	SEMICONSERVE DE PEȘTE			
1.	Icre crap	70	200	2,5
2.	Icre știucă	70	200	2,5
3.	Icre negre (Caviar)	137	178	0,3
4.	Icre Manciuria	90	490	1,8
	OUĂ			
1.	Ou de găină integral	52	220	2,7
2.	Gălbenuș de ou de găină	145	500	7
3.	Albuș de ou de găină	5	33	0,1

1	A	2	3	4
	LEGUME PROASPETE			
1.	Ardei gras verde	8	25	0,6
2.	Ardei gras roșu	—	—	0,8
3.	Cartofi maturi	523	58	0.2
4.	Castraveți	23	27	1,2
5.	Ceapă verde	135	24	1
6.	Ceapă uscată	34	45	0,4
7.	Ciuperci	3	136	1
8.	Conopidă	26	75	1,7
9.	Dovlecei	39	19	0,4
10.	Fasole verde	65	44	1,1
11.	Mazăre verde boabe	26	110	1,5
12.	Morcovi	40	30	0,7
13.	Păstîrnac	57	69	0,7
14.	Pătrunjel rădăcini	89	82	—
15.	Pătlăgele roșii	14	25	1
16.	Pătlăgele vinete	15	34	0,4
17.	Praz	70	50	1
18.	Ridichi de lună	40	27	1
19.	Ridichi de iarnă	35	13	0,6
20.	Salată verde	25	30	1
21.	Sfeclă roșie	27	32	1,4
22.	Spanac	81	83	3
23.	Țelină rădăcini	60	27	0,5
24.	Varză albă	50	36	1,4
25.	Varză Bruxelles	30	78	1
26.	Varză roșie	53	32	0,6
	LEGUME CONSERVATE			
1.	Fasole verde obișnuită (conserve sterilizate)	37	28	1
2.	Fasole verde tăiată (conserve sterilizate)	37	28	5
3.	Fasole verde fină (conserve sterilizate)	37	28	5
4.	Mazăre boabe (conserve sterilizate)	16	53	0,7
5.	Mazăre fină	16	53	0,7
6.	Ghiveci în bulion	—	—	5
7.	Tomate în bulion	—	—	0,1
8.	Ghiveci în ulei	—	—	5,5
9.	Vinete în ulei	31	50	1,8
10.	Tocană de legume	—	—	0,8
11.	Tomate umplute cu orez	—	—	0,9
12.	Ardei umpluți cu orez	—	—	0,1
13.	Spanac cu orez	—	—	—
14.	Bulion de tomate	30	50	2
15.	Pastă de tomate	78	68	2,3
	LEGUME DESHIDRATATE			
1.	Cartofi rondele	25	103	3,7
2.	Morcovi	242	102	5.9

1	A	2	3	4

FRUCTE PROASPETE

1.	Banane	6,2	27	0,6
2.	Caise	17	23	0,5
3.	Căpșuni	21	21	1,0
4.	Cireșe	20	30	1,0
5.	Coacăze	26	38	0,5
6.	Fragi de pădure	85	38	19
7.	Grape-fruit	29	26	0,5
8.	Gutui	14	19	5
9.	Lămîi	36	22	0,5
10.	Mandarine	26	48	0,6
11.	Măceșe	50	102	3,8
12.	Mere	7	10	0,3
13.	Mure	63	30	0,9
14.	Pepeni galbeni	18	15	0,5
15.	Pepeni verzi	11	26	0,3
16.	Pere	8	11	0,3
17.	Piersici	9	19	0,6
18.	Portocale	44	20	0,6
19.	Prune	12	18	0,6
20.	Zmeură	40	29	1,2
21.	Struguri	12	20	0,4
22.	Vișine	27	52	0,8

FRUCTE USCATE

1.	Caise fără sîmburi	136	139	10,0
2.	Curmale cu sîmburi	71	64	3
3.	Mere	24	61	1,8
4.	Pere	30	150	5,4
5.	Piersici	44	126	6,9
6.	Prune cu sîmburi	54	85	2,9
7.	Smochine	186	111	3
8.	Stafide	78	122	3,3

SUCURI DE FRUCTE

1.	Suc natural de mere	8	9	0,2
2.	Suc de pere	9,3	10	—
3.	Suc de zmeură	22	12	0,8
4.	Suc de struguri	27	30	0,3
5.	Suc de fructe	13	82	1,7

COMPOTURI

1.	Compot de caise	15	16	1,7
2.	Compot de cireșe	11	—	0,2
3.	Compot de gutui	4	6	0,2
4.	Compot de mere	9	7	0,6
5.	Compot de piersici	8	20	0,6
6.	Compot de prune	15	11	2,2
7.	Compot de vișine	10	17	0,4

1	A	2	3	4
	LEGUMINOASE USCATE			
1.	Fasole boabe	180	309	6,6
2.	Linte boabe	38	242	7,6
3.	Mazăre boabe	61	303	4,7
	PRODUSE DERIVATE DIN CEREALE			
1.	Pîine de grîu albă	18	87	0,7
2.	Pîine intermediară	20	98	1,8
3.	Pîine neagră	28	164	2
4.	Pîine de secară	35	256	1,3
5.	Cornuri, chifle simple	15	61	0,7
6.	Făină de grîu extracție 75%	29	132	2
7.	Idem — extracție 85%	33	221	2,4
8.	Făină de secară	40	146	2,5
9.	Făină de porumb	7	190	2,3
10.	Arpacaș de orz	42	236	2,1
11.	Orez decorticat	30	104	1,3
12.	Griș	41	101	1,6
13.	Fulgi de ovăz	77	353	6
14.	Paste făinoase obișnuite	34	97	1,5
15.	Paste făinoase cu ou	24	156	1,9
16.	Biscuiți	17	62	—
	FRUCTE OLEAGINOASE			
1.	Arahide	69	400	2,3
2.	Alune curățate	209	337	3,4
3.	Măsline negre	70	92	—
4.	Măsline verzi	78	85	1,6
5.	Nuci	99	380	3,0
	PRODUSE ZAHAROASE			
1.	Miere de albine	5	33	0,6
2.	Caramele cu fructe	476	432	
3.	Caramele cu malț	489	437	
4.	Caramele cu miere	493	439	
5.	Caramele cu rom	485	434	
6.	Caramele cu lapte și malț	488	436	
7.	Dropsuri cu lapte	90	65	
8.	Gem de caise	19	15	—
9.	Gem de prune	15	14	1,1
10.	Gem de căpșuni	10	10	0,3
11.	Gem de gutui	13	12	2
12.	Marmeladă amestec	35	12	0,6
13.	Marmeladă extra	35	10	—
14.	Magiun de prune	34	17	—
15.	Ciocolată menaj	92	445	2,7
16.	Ciocolată cu lapte	175	215	1,7
	GRĂSIMI			
1.	Unt	15	25	0,2
2.	Margarină Marga	4,1	12	0,3

III. CONȚINUTUL ÎN VITAMINE (A_1, B_1, B_2, PP, C)

(în miligrame la 100 g de produs consumat)

Nr. crt.	Denumirea alimentului	Vit. A	Vit. B_1	Vit. B_2	Vit. PP	Vit. C
1	A	2	3	4	5	6
	LAPTE ȘI PREPARATE					
1.	Lapte de vacă integral	0,06	0,04	0,2	0,2	1,5
2.	Lapte de vacă normalizat	0,06	0,04	0,2	0,2	1,5
3.	Lapte de bivoliță	—	0,04	0,12	0,1	1
4.	Iaurt din comerț	—	0,05	0,2	0,2	—
5.	Lapte praf	0,36	0,28	1,2	—	5
6.	Brînză grasă vacă	—	0,01	0,01	—	—
7.	Brînză dietetică vacă	—	0,03	0,25	0,5	1,5
8.	Brînză de burduf	0,17	0,05	0,1	0,25	—
9.	Telemea de vacă	0,04	—	—	—	—
10.	Cașcaval Dobrogea	0,16	0,05	0,4	1,5	1,0
	CARNE ȘI PREPARATE					
1.	Carne de vacă semigrasă	—	0,15	0,25	6	0,5
2.	Carne de porc semigrasă	—	0,75	0,2	5	0,5
3.	Carne de oaie	—	0,1	0,2	5	0,5
4.	Carne de miel	—	0,15	0,2	2	1,5
5.	Carne de găină	—	0,15	0,2	7	3
6.	Carne de curcă		0,06	0,11	8	—
7.	Carne de gîscă semigrasă		0,15	—	—	7,5
8.	Carne de rață	—	0,09	0,32	6,9	7,0
9.	Carne de iepure	—	—	0,06	0,2	1,9
10.	Creier de bovine		0,2	0,2	6	12
11.	Ficat de bovine	25 000	0,37	3	17	25
12.	Rinichi de bovine	1 000	0,4	2	6	12
13.	Inimă de bovine		0,6	0,9	7	
14.	Polonez	70	0,2	0,2	6	
15.	Rusesc	70	0,2	0,2	6	
16.	Șuncă presată	—	0,9	0,2	7	—
17.	Leberwurst	—	0,3	1,5	6	—
18.	Pateu de ficat	—	0,3	3,0	15	10
19.	Carne de porc cu mazăre	—	0,03	0,06	1,5	6
	PEȘTE					
1.	Crap	0,34	0,1	0,15	—	1,0
2.	Șalău	—	—	0,05	—	1,0
3.	Scrumbii de Dunăre	0,6	0,05	0,3	3,6	—
	PEȘTE OCEANIC					
1.	Cod	—	0,5	0,11	2	
2.	Hering	—	0,13	0,33	1	
3.	Macrou	—	0,2	0,66	10,7	—

1	A	2	3	4	5	6
	OUĂ					
1.	Ou de găină integral	0,47	0,12	0,25	0,7	—
2.	Gălbenuș de ou de găină	1,17	0,3	0,45	0,02	—
3.	Albuș de ou de găină	—	—	0,33	0,1	—
	LEGUME PROASPETE					
1.	Ardei gras verde	0,17	0,04	0,05	0,9	130
2.	Ardei gras roșu	1,4	0,06	0,08	1	210
3.	Cartofi noi	—	0,03	—	—	11
4.	Cartofi maturi	0,029	0,11	0,05	—	0,10
5.	Castraveți	—	0,03	0,02	0,2	7
6.	Ceapă verde	6	—	—	—	65
7.	Ceapă uscată	0,05	0,05	0,01	0,2	6
8.	Ciuperci	—	0,1	0,4	—	4
9.	Conopidă	0,04	0,1	0,1	0,6	60
10.	Dovlecei	—	—	—	—	10
11.	Fasole verde	0,3	0,06	0,1	0,5	16
12.	Mazăre verde boabe	1,1	0,25	0,16	2,3	28
13.	Morcovi	7,9	0,05	0,06	0,5	4
14.	Păstîrnac	—	0,09	0,12	1	16
15.	Pătlăgele roșii	0,2	0,04	0,04	0,5	23
16.	Pătlăgele vinete	0,02	0,04	0,05	0,6	1
17.	Praz	0,03	0,08	0,04	0,5	20
18.	Ridichi de lună	0,02	0,03	0,02	0,3	25
19.	Ridichi de iarnă	—	0,03	0,02	0,4	30
20.	Salată verde	1,5	0,04	0,08	0,2	14
21.	Sfeclă roșie	0,01	0,02	0,03	0,4	9
22.	Spanac	3,2	0,11	0,2	0,6	73
23.	Țelină rădăcini	—	0,05	0,04	0,4	7
24.	Urzici	5,9	—	—	—	123
25.	Usturoi	—	—	—	—	16
26.	Varză albă	0,3	0,07	0,05	0,3	43
27.	Varză Bruxelles	0,5	0,08	0,16	0,7	94
28.	Varză roșie	—	—	—	—	50
	LEGUME CONSERVATE					
1.	Fasole verde obișnuită (conserve sterilizate)	0,9	0,01	0,03	1,3	4,2
2.	Fasole verde tăiată (conserve sterilizate)	0,9	0,01	0,03	1,3	4,2
3.	Fasole verde fină (conserve sterilizate)	0,9	0,01	0,03	1,3	4,2
4.	Mazăre boabe (conserve sterilizate)	0,3	0,1	0,05	0,25	6,5
5.	Mazăre fină (conserve sterilizate)	0,3	0,1	0,06	0,25	6,5
6.	Bame în bulion	—	—	—	—	5,5
7.	Ghiveci în bulion	—	—	—	—	7,0
8.	Tomate în bulion	—	—	—	—	20,0
9.	Vinete în bulion	—	—	—	—	4,0
10.	Ghiveci în ulei	—	—	—	—	7
11.	Vinete în ulei	1,3	—	—	—	2
12.	Tomate umplute cu orez	—	—	—	—	8.5
13.	Ardei umplut cu orez	4	—	—	—	12,0

1	A	2	3	4	5	6
14.	Bame în ulei	—	—	—	—	3,5
15.	Bulion de tomate	0,8	0,06	0,05	0,1	26
16.	Pastă de tomate		0,03	0,03	0,1	36
17.	Pastă de ardei	—	—	—	—	120

LEGUME MURATE

1.	Castraveți în oțet	—	0,03	—	—	25
2.	Varză acră	—	0,03	0,02	0,15	20

FRUCTE PROASPETE

1.	Banane	0,6	0,16	0,08	0,5	5
2.	Caise	3,2	0,03	0,04	0,6	13
3.	Căpșuni	0,07	0,03	0,07	0,6	39
4.	Cireșe	0,1	0,04	0,05	0,4	10
5.	Coacăze	0,1	0,02	0,02	0,02	40
6.	Fragi de pădure	0,2	0,03	0,03	0,2	50
7.	Grape-fruit	0,6	0,08	0,06	0,2	45
8.	Gutui	0,5	0,03	0,02	0,2	10
9.	Lămii	0,2	0,06	0,01	0,1	50
10.	Mandarine	0,3	0,07	0,03	0,2	30
11.	Măceșe	0,4	0,03	0,02	—	1 100
12.	Mere	0,06	0,03	0,02	0,1	4
13.	Mure	0,8	0,03	0,05	0,4	16
14.	Pepeni galbeni	0,2	0,05	0,03	0,6	13
15.	Pepeni verzi	0,1	0,22	0,2	5,8	7
16.	Pere	0,16	0,02	0,04	0,1	4
17.	Piersici	0,45	0,02	0,03	1,0	9
18.	Portocale	0,25	0,07	0,04	0,3	50
19.	Prune	0,09	0,03	0,03	0,6	6
20.	Zmeură	0,3	0,03	0,09	0,9	25
21.	Struguri	0,06	0,06	0,04	0,4	4
22.	Vișine	0,35	0,03	0,02	0,2	5

FRUCTE USCATE

1.	Caise fără sîmburi	5	0,01	0,16	3,3	—
2.	Curmale (cu sîmburi)	0,6	0,06	0,05	2	2
3.	Mere	0,06	0,05	0,08	0,5	1
4.	Pere	0,07	0,04	0,06	0,3	1
5.	Piersici	2	0,12	0,11	1,6	1
6.	Prune cu sîmburi	1,25	0,18	0,5	1,7	2
7.	Smochine	0,05	0,12	0,06	1,72	2
8.	Stafide	0,1	0,15	0,09	0,5	—

SUCURI ȘI PASTE DE FRUCTE

1.	Suc natural de mere concentrat	—	0,04	0,05	0,5	7
2.	Suc de zmeură	—	—	—	—	3,5
3.	Suc de struguri	—	0,03	0,05	—	4
4.	Suc de tomate	0,5	0,05	—	—	20
5.	Pastă de măceșe	—	—	—	—	65

1	A	2	3	4	5	6
	COMPOTURI					
1.	Compot de caise	0,5	—	—	—	3,7
2.	Compot de cireșe	0,13	0,03	—	—	3
3.	Compot de gutui	—	—	—	—	3
4.	Compot de mere	—	—	—	—	1,6
5.	Compot de pere	—	—	—	—	4,8
6.	Compot de piersici	0,1	0,01	—	—	1,7
7.	Compot de prune	—	—	—	—	2,7
8.	Compot de struguri	—	—	—	—	0,8
	LEGUMINOASE USCATE					
1.	Fasole boabe	—	0,54	0,18	2,1	—
2.	Linte boabe	0,06	0,5	0,25	2	—
3.	Mazăre boabe	0,25	0,6	0,30	2,4	—
	PRODUSE DERIVATE DIN CEREALE					
1.	Pîine de grîu albă	—	0,07	0,03	0,8	—
2.	Pîine de grîu intermediară	—	0,1	0,07	0,97	—
3.	Pîine de grîu neagră	—	0,2	0,08	1,6	—
4.	Pîine de secară	—	0,17	0,17	—	—
5.	Pîine graham	—	0,26	0,1	3,5	—
6.	Făină de grîu extracție 75%	—	0,18	0,13	1,5	—
7.	Făină de grîu extracție 85%	—	0,4	0,15	2,6	—
8.	Făină de secară	—	0,2	—	1	—
9.	Făină de porumb	0,3	0,45	0,17	2,1	—
10.	Orez decorticat	—	—	0,03	1,6	—
11.	Griș	—	0,1	0,4	—	—
12.	Fulgi de ovăz	—	0,6	0,14	1	—
13.	Paste făinoase obișnuite	—	0,13	0,04	1,1	—
14.	Paste făinoase cu ou	0,02	0,11	0,08	0,8	—
	FRUCTE OLEAGINOASE					
1.	Arahide	0,35	0,5	0,1	—	1
2.	Alune curățate	—	0,45	—	0,8	—
3.	Măsline negre	0,2	0,03	0,08	0,5	—
4.	Măsline verzi	0,4	0,03	0,2	1	—
5.	Nuci	0,3	0,46	0,1	0,8	—
	PRODUSE ZAHAROASE					
1.	Caramele cu fructe	1	0,01	0,13	0,04	—
2.	Caramele cu malț	1	1	1,1	0,05	—
3.	Caramele cu miere	1	0,02	0,15	0,05	—
4.	Caramele cu rom	1	0,01	0,14	0,04	—
5.	Caramele cu lapte și malț	1	0,01	0,14	0,04	—
6.	Dropsuri cu lapte	0,6	0,6	0,7	0,02	—

1	A	2	3	4	5	6
7.	Specialităţi ciocolată Sinaia-Peleş	0,001	0,007	—	0,31	—
8.	Specialităţi ciocolată Mentina	0,001	0,007	—	0,31	—
9.	Batoane ciocolată cu căpşuni	0,0001	0,007	—	0,31	0,05
10.	Gem de caise	—	—	—	—	4,2
11.	Gem de piersici	—	—	—	—	3,1
12.	Gem de prune	—	—	—	—	4,2
13.	Gem de zmeură	—	—	—	—	2,1
14.	Gem de vişine	—	—	—	—	8,5
15.	Gem de căpşuni	—	—	—	—	15,4
16.	Gem de gutui	—	—	—	—	2,2
17.	Dulceaţă de trandafiri	—	—	—	—	3,6
18.	Marmeladă amestec	0,12	0,03	0,03	2	4,7
19.	Marmeladă extra	—	—	—	—	5,8
20.	Magiun de prune	—	0,1	0,1	3	—

GRĂSIMI

1.	Smîntînă preambalată	0,3	—	0,05	—	—
2.	Unt	1,05	—	—	—	—

REDACTOR DE CARTE: DR. MIRCEA GAVRILESCU
TEHNOREDACTOR: ȘTEFĂNACHE MIHAI

BUN DE TIPAR: 26.V.1986.
FORMATUL: 16/70×100.
HÎRTIE: SCRIS IA/70×100
COLI TIPAR: 64.

TIPARUL EXECUTAT SUB COMANDA NR. 359/1985,
LA ÎNTREPRINDEREA POLIGRAFICĂ „CRIȘANA",
ORADEA, STR. LEONTIN SĂLĂJAN NR. 105.
REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA